ÜBER DAS

PRIMÄRE CARCINOM DER LEBER

MIT BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER

HISTOGENESE DES CARCINOMS IM ALLGEMEINEN.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

VERFASST UND DER

HOHEN MEDICINISCHEN FAKULTÄT

DER

ALBERT-LUDWIGS-UNIVERSITÄT

ZU

FREIBURG IM BREISGAU

VORGELEGT VON

GUSTAV DELKESKAMP

AUS HANNOVER.

FREIBURG i. B.

FR. WAGNER'SCHE BUCHDRUCKEREI.

1896.

ÜBER DAS

PRIMÄRE CARCINOM DER LEBER

MIT BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER

HISTOGENESE DES CARCINOMS IM ALLGEMEINEN.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

VERFASST UND DER

HOHEN MEDICINISCHEN FAKULTÄT

DER

ALBERT-LUDWIGS-UNIVERSITÄT

ZU

FREIBURG IM BREISGAU

VORGELEGT VON

GUSTAV DELKESKAMP

AUS HANNOVER.

FREIBURG i. B.

FR. WAGNER'SCHE BUCHDRUCKEREI.

1896.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Fakultät.

Dekan: Herr Geh. Rat Prof. Dr. Manz.

Referent: Herr Geh. Hofrat Prof. Dr. Ziegler.

MEINER LIEBEN MUTTER

IN DANKBARKEIT

GEWIDMET.

Über das primäre Carcinom der Leber mit besonderer Berücksichtigung der Histogenese des Carcinoms im allgemeinen.

Es ist eine Eigentümlichkeit der Leber, dass Substanzen, welche im Körper cirkulieren, in ihr zur Ablagerung kommen, dass sie mit andern Worten oft der Sitz von Metastasen ist. Diese Erscheinung wird, sofern jene Substanzen im Blutstrome cirkulieren, durch die besondere Beschaffenheit der Blutzufuhr zur Leber erklärt.

Der grösste Teil des Blutes wird durch die Vena portarum zugeführt. Der Stamm dieser Vene entsteht bekanntlich hinter dem Pankreas aus der Vereinigung der Vena mesenterica superior, lienalis und mesenterica inferior, welche das Blut, das schon im Darmtractus ein Kapillarsystem durchlaufen hat, der Pfortader zuführen. In der Leber löst sich die Pfortader ihrerseits wieder in ein sehr reichliches und weites Kapillarsystem auf, in welchem ein sehr geringer Blutdruck herrscht, da die Vena portarum im Bau und Tonus den Venen näher steht als den Arterien. Durch diese Verhältnisse ist eine besonders günstige Gelegenheit zur Ablagerung von Substanzen gegeben, besonders solcher, welche den Wurzeln der Pfortader im Darmtractus mitgeteilt werden. So lagern sich häufig losgelöste Zellen maligner Geschwülste des Darmtractus in der Leber ab und geben hier zur Metastasenbildung Veranlassung. Ausserdem können aber

auch Substanzen durch die Arteria hepatica der Leber zugeführt werden und sich hier leicht festsetzen, zumal da das Kapillarsystem der Arteria hepatica mit den feinsten Pfortaderästen in Verbindung steht, mithin dieselben günstigen Verhältnisse für die Ablagerung in Betracht kommen. So findet man denn zum grossen Teil die Thatsache erklärlich, dass in der Leber oft metastatische Geschwülste beobachtet werden.

Viel seltener ist die Leber dagegen der Sitz primärer Geschwulstbildungen, vor allem der malignen sowohl der epithelialen wie der bindegewebigen Geschwulstformen, des Carcinoms und des Sarcoms. Von ersterem dieser beiden Tumoren liegt mir ein Fall vor, welcher im folgenden beschrieben werden soll, nachdem zunächst die einschlägige Litteratur hier Platz gefunden hat.

In der Zusammenstellung der Litteratur über das primäre Lebercarcinom habe ich soweit ausgeholt, als sich die Ansicht der früheren Autoren über das Wesen und die Bildung der Carcinome mit der jetzt geltenden Lehre über dieselben vereinbaren liess, und unter dieser Litteratur ganz besonders die Fälle berücksichtigt, bei welchen sich die Neubildung von den Leberzellen aus entwickelt hat. Will man die in der Litteratur bekannt gewordenen Fälle von primärem Carcinom der Leber in eine Anordnung nach pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten bringen, so thut man gut, den Dispositionen zu folgen, wie sie von Hanot und Gilbert (Hanot et Gilbert: Études sur les maladies du foie. Paris 1888) und von Ziegler (Lehrbuch der pathologischen Anatomie. Jena 1892) angegeben worden sind. Hanot und Gilbert, welche eine Einteilung auf Grund mannigfaltiger Beobachtungen geben, stellen drei Hauptformen des primären Leberkrebses auf:

I. Cancer massif.
II. Cancer avec cirrhose.
III. Cancer nodulaire.

Ziegler unterscheidet ebenfalls einen in Form eines grossen Knotens und einen in Form multipler Knoten auftretenden Krebs und eine krebsige Cirrhose oder einen cirrhoseartigen Krebs und fügt diesen drei Typen noch eine vierte Art von Krebs bei, der aus multiplen kleinen Knoten besteht, die sich von den Gallengängen aus entwickeln und von da in das benachbarte Lebergewebe eindringen.

Der Fall von Leberkrebs, den ich zu untersuchen Gelegenheit hatte, gehört zu der von Hanot und Gilbert als Cancer nodulaire bezeichneten Form, und ich habe danach auch bei der Zusammenstellung der in der Litteratur niedergelegten Fälle hauptsächlich diese Form berücksichtigt. Die Fälle von cirrhoseartigem Krebs, die eine besondere Form des Krebses bilden und in cirrhotischen Lebern entstehen, habe ich ganz bei Seite gelassen. Die meisten Fälle der nun folgenden Litteraturzusammenstellung lassen sich am besten als primäre Leberkrebse mit vielen kleinen Knoten bezeichnen, bei denen die Neubildung von den Leberzellen selbst ausgegangen ist.

Casuistik.

I. Fall.

E. Wagner: Die Struktur des Leberkrebses. Archiv für Heilkunde 1861.

Den ersten Fall von selbstständigem Carcinom der Leber beschreibt E. Wagner.

Mann von 38 J.

Makroskopischer Befund:

Leber in allen Durchmessern fast um die Hälfte vergrössert. An ihrer Oberfläche ca. 50 hirsekorn- bis 2 linsengrosse, rundliche, flache, weissliche oder rötliche Hervorragungen. Diesen entsprechen auf dem Durchschnitte 1—7‴ grosse, runde, scharf und kapselartig umschriebene, weissliche, hell- oder durch zahlreiche kleine Extravasate dunkelrötliche, markigweiche, über die Umgebung stark vortretende Stellen, um welche jene stark komprimiert ist. In geringer Menge sitzen gleiche Massen auch entfernt von der Oberfläche; einzelne unmittelbar an kleineren Lebervenen, in diese sich vorbuchtend. Ferner finden sich im Innern der Leber ca. 20 erbsen- bis walnussgrosse, scharf umschriebene Knoten von runder Gestalt, welche auf dem Durchschnitte gelbweiss, fest, homogen sind; die grösseren enthalten eine verhältnismässig grosse unregelmässige, mit grünlicher dünner oder dicker Flüssigkeit erfüllte Höhle. Übrige Lebersubstanz mässig bluthaltig, sonst normal. Galle sparsam, blass.

Mikroskopischer Befund:

Die mikroskopische Untersuchung der krebsähnlichen Knoten der Leber ergab als Hauptbestandteil Zellen. Diese waren klein oder mittelgross; ihre Gestalt war regelmässig oder unregelmässig rund und oval, bisweilen fein geschwänzt; der Inhalt granuliert, der Kern meist einfach, auffallend gross bis $^1/_{100}$‴, rund, oval, häufig in Teilung

begriffen mit 1—2 Kernkörperchen. An abgepinselten, selten feinen Durchschnitten kam ein zierlicher alveolärer Bau zum Vorschein. Das Stroma war verhältnismässig zart, alle seine Balken enthielten in ihrer Axe ein durchschnittlich $^1/_{200}'''$ weites Kapillargefäss, welches durch ausserordentlich reichliche, übrigens aber den normalen Kapillaren gleiche Kerne ausgezeichnet war. Um die Kapillargefässe herum lag eine wenig mächtige, feinfaserige Masse, mit welcher die gestielten Krebszellen auffallend fest zusammenhingen.

Die mikroskopische Untersuchung der tuberkelähnlichen Leberknoten ergab durchaus die Charaktere des gelben Tuberkels. Weder in ihnen, noch in den gleicher Weise veränderten Lymphdrüsen fand sich irgendwo eine krebsähnliche Struktur. Ein weiteres Carcinom wurde nicht gefunden.

II. Fall.

Naunyn: Über die Entwickelung der Leberkrebse. Berlin 1866.
Reichert-du Bois Reymonds Archiv 1866.

Abgesehen davon, dass Naunyn in seinem Falle die Entwickelung des Krebses grösstenteils auf eine Wucherung der Gallengangsepithelien zurückführen konnte, vermochte er doch an einigen Stellen einen direkten Übergang von Leber- in Krebsgewebe nachzuweisen.

Frau von 45 J.

Makroskopischer Befund:

In der Leber und der Wand der Gallenblase zahlreiche Krebsknoten von Wallnuss- bis Stecknadelknopfgrösse. Ikterische Verfärbung des Leberparenchyms durch Verschluss des Ductus choledochus durch einen Stein.

Mikroskopischer Befund:

Beim Übergang der Geschwulst in das normale Lebergewebe sieht man, dass sich gegen die Peripherie der Geschwulst hin die neugebildeten Zellen in bald scheinbar durcheinanderlaufende, bald netzartig verflochtene kurze Reihen anordnen, wie sie meist die Leberzellen an diesen Stellen auch bilden. Häufig schieben sich diese Reihen zwischen die Leberzellenhaufen ein, an anderen Stellen aber sieht man, wie eine Reihe neugebildeter Zellen in eine Leberzellenreihe übergeht. Hier ist die Grenze des Neoplasmas, d. h. was Leberzelle, was neugebildete Zelle ist, ist schwer zu bestimmen. Es scheint,

als ob die Leberzellen unter Vergrösserung ihres Kernes und Aufhellung des hier stets stark körnig getrübten Zelleninhalts zu Zellen des Neoplasmas werden.

III. Fall.

Fetzer: Histogenese des Leberkrebses. Dissertatio inauguralis. Tübingen 1868.

Genau untersucht ist ein von Fetzer veröffentlichter Fall.

Frau von 45 J.

Makroskopischer Befund:

Die Leber hat im ganzen betrachtet ihre gewöhnliche Gestalt beibehalten, nur scheint sie nach allen Dimensionen vergrössert. Ihr Gewicht beträgt 6 Zollpfund. Ihre Oberfläche ist an keiner Stelle mehr glatt, die Leber ist vielmehr in ihrer ganzen Ausdehnung mit Höckern besetzt. Diese halbkugeligen Höcker sind durchschnittlich kirschkerngross, doch finden sich auch solche von der Grösse einer Linse bis zu der einer Haselnuss. Die Höcker sind von weicher Konsistenz. Die ganze Leber ist von einer stark verdickten, getrübten Serosa überzogen, welche nicht nur über die Höcker weggeht, sondern auch in die stellenweise sehr tiefen Einziehungen zwischen denselben hinabsteigt. Durch diese Höcker und Vertiefungen entsteht bezüglich der Oberfläche der Leber einigermassen das Bild der sogenannten Schuhzweckenleber.

Auf der Schnittfläche des frischen Präparates sieht man, dass die Leber aus zwei verschiedenen Gewebsmassen zusammengesetzt ist, nämlich aus einem sehr stark geröteten Maschenwerk, welches, nach der Farbe zu schliessen, wohl sehr blutreich gewesen ist und, wie sich bei der späteren Untersuchung herausstellte, aus Bindegewebe besteht.

Dieses Maschenwerk umzieht mit teilweise sehr dicken Balken, welche aber feine Fortsätze in die eingelagerten Gewebsmassen entsenden, die Leberläppchen. Letztere selbst haben eine weissgraue bis hellgraue Farbe. Doch sieht man überall kleine graubraune bis braungrüne Flecken in die heileren Massen der Läppchen eingesprengt, sodass die Schnittfläche ein eigentümlich marmoriertes Aussehen annimmt. Die geschilderte Veränderung der Leber erstreckt sich gleich-

mässig über das ganze Organ, sodass kein Teil der Leber seine ursprüngliche Struktur beibehalten hat. Die Gallenblase ist mässig vergrössert und erreicht ungefähr den Umfang einer kleinen Citrone. Ihre Oberfläche ist glatt mit Ausnahme der Partie, wo der Körper der Gallenblase in den Blasenhals übergeht. An dieser Stelle wuchern die Knoten von Seiten der Leber auf die Gallenblasenwand über und geben ihr auch ein knolliges Aussehen. Wenn man die Gallenblase der Länge nach spaltet, so ergiebt sich, dass die Vergrösserung derselben auf Rechnung der beträchtlich verdickten Wandung kommt, während das Lumen des Organs durch dieselbe Verdickung bedeutend verengert ist, indem der Grund der Gallenblase kaum noch eine mittelgrosse Zwetschge umfassen zu können scheint. Die Dicke der unteren Wand der Gallenblase beträgt am Körper $1^1/_2$, am Übergang in den Blasenhals 3 cm. Der mittlere Teil der Gallenblase ist in ein flaches Geschwür verwandelt, auf welchem knollige, polypöse und blumenkohlähnliche Massen emporwuchern, welche die Höhlung dieses Teils der Gallenblase beinahe vollkommen erfüllen. Die untere Hälfte des Ductus cysticus, der Ductus hepaticus und Ductus choledochus erscheinen frei und zeigen eine normale Schleimhaut.

Mikroskopischer Befund:

Was die in Weingeist aufbewahrten und sehr abgeblassten Leberstücke anbetrifft, so fällt beim ersten Anblick einer frischen Schnittfläche sofort eine grosse Ähnlichkeit mit der Schnittfläche einer stark granulierten Leber auf. Man sieht nämlich das Gewebe durch derbe, sehnigglänzende Bindegewebsbalken, deren Breite selten unter $^1/_4$ mm bleibt, häufig auch 1 mm Dicke erreicht, in lauter meistens rundliche Abteilungen gesondert, deren Ausdehnung von 2 bis 10 mm, manchmal etwas darüber oder darunter, wechselt. In den derben Bindegewebszügen liegen zuweilen ganz kleine, förmlich isolierte, etwa 1 mm im Durchmesser haltende Läppchen des Parenchyms, während auf der anderen Seite die grösseren Knoten durch sehr schmale, mit unbewaffnetem Auge kaum noch zu erkennende Balken wieder in kleinere Abteilungen zerfallen. In dem Balkenwerke beachtet man namentlich an den Knotenpunkten die Durchschnitte von Röhren, gewöhnlich ihrer drei neben einander. Diese Durchschnitte, welche die Röhren bald mehr in der Quere, bald mehr in der Länge treffen und welche sich auf einen Pfortaderast und die ihn begleitende Arterie und Gallengänge beziehen, fallen aber dadurch auf, dass die Grössen-Differenzen zwischen denselben nicht so ausgesprochen sind, wie dies in der normalen Leber der Fall ist, sowie dadurch, dass ihr Lumen absolut verringert ist. Neben den

kleinen Röhren der erwähnten Art sieht man auch grössere bis zum Durchmesser von 4—5 mm von einer dicken, sehnigen Adventitia umgeben. Die rundlichen Läppchen, in welche das Parenchym durch die Bindegewebsbalken zerlegt wird, und deren Grösse, wie oben angegeben, sehr wechselnd ist, erscheinen im allgemeinen von hellgrauer Farbe, zeigen aber zahlreiche intensiv braungelbe und wieder andere ziemlich reinweisse Flecken, die ohne jede Regelmässigkeit über die Läppchen verteilt sind; die Läppchen selbst sind von weicher Konsistenz und lassen beim Darüberstreichen einen trüben, etwas bröckligen Saft austreten. Noch mehr geschieht dies, wenn man auf die Läppchen drückt und sie dann abspült, worauf die Schnittfläche zahlreiche grubige Vertiefungen zeigt, sodass sie ein fein spongiöses Aussehen gewinnt.

Untersucht man feine Schnitte aus einer beliebigen Stelle der Leber, so stösst man auf solche Abteilungen, welche keine Spur mehr von Lebergewebe erkennen lassen. Solche Schnitte zeigen sich nach der Ausschüttelung mit Wasser und Glycerin, beziehungsweise nach der Auspinselung zusammengesetzt aus einem bindegewebigen Gerüstwerk, welches mit seinen Balken rundliche, untereinander kommunicierende Hohlräume bildet und mit den derben Bindegewebszügen, welche die grösseren Läppchen begrenzen, in unmittelbarem Zusammenhange steht. Die Maschen des Gerüstwerkes sind aber mit Zellen angefüllt und diese Zellen sind so reichlich vorhanden, dass sie bei weitem die Hauptmasse der Substanz bilden. Bei genauerer Betrachtung lassen sich bezüglich des Stromas und der Zellen folgende Verhältnisse konstatieren.

Was zunächst die Alveolen betrifft, so sind dieselben teils rund, teils mehr oval, so dass der Querdurchmesser vom Längsdurchmesser um ein und mehrere Male übertroffen wird. Die Durchschnittsweite der Alveolen beträgt 0,2 mm. Dann werden auch solche gefunden, deren Durchmesser nur 0,107 mm beträgt. Im allgemeinen ist die Wandung des Alveolus platt, nicht ausgebuchtet. Die Stromabalken zwischen den Alveolen zeigen folgende Beschaffenheit. Sie sind im allgemeinen ziemlich fein und spinnengewebeartig ausgebreitet, zum Teil längs gestreift, zum grösseren Teil aber mehr homogen glasig, jedoch mit körnigstreifigen Particen. Allenthalben steht es mit den die grösseren Läppchen zusammenfassenden, gröberen und schon für das unbewaffnete Auge deutlich erkennbaren Bindegewebsbalken in unmittelbarem Zusammenhange. Dieses gröbere Bindegewebsbalkenwerk schickt bald derbere, in der Regel aber feinere Ausläufer, die das Bindegewebsmaschenwerk der Krebsalveolen darstellen, in die anderen Gewebsmassen herein. Im Stroma des Krebses liegen in unregelmässigen Abständen von einander Kerne von rundlicher, ovaler

oder spindelförmiger Gestalt, die in ihrer Grösse den Kapillarkernen entsprechen.

Die Anzahl der Gefässe im Krebsstroma schien bei der mikroskopischen Untersuchung geringer, als man nach dem Anblick des frischen Präpates hätte erwarten sollen. Dieser Umstand erklärt sich daraus, dass keine künstliche Injection der Gefässe stattgefunden hatte.

Die Zellen in den Alveolen sind ausserordentlich klein und erreichen nur die Länge von 0,012 mm und die Breite von 0,0065 mm. Ihre Gestalt ist oval und rundlich. Zellen mit Ausläufern sind nirgends zu finden. Eine Membran, welche die Zellen umschliesst, war gleichfalls nicht möglich wahrzunehmen.

Im allgemeinen stellen sich die Zellen in der Art dar, dass ein deutlich bläschenartiger Kern, welcher sich bei günstiger Einstellung doppelt konturiert zeigt, von mehr oder weniger reichlicher Protoplasmamasse, nicht auf allen Seiten gleichmässig, eingehüllt wird. Das Protoplasma ist nach der Peripherie der Zelle nicht scharf durch eine Zellmembran abgegrenzt; aber trotzdem sind die Grenzen der einzelnen Zellen gegeneinander deutlich zu erkennen. Daneben findet man viele freie Kerne ohne jede Einhüllungsschicht von Protoplasma. Die Zellen zeigen teils keine besondere Anordnung, teils sind sie nach Art eines Cylinderepithels angeordnet.

Um die Entstehung der krebsigen Neubildung zu verfolgen, werden Partieen aufgesucht, an denen noch Reste von Lebergewebe erhalten sind.

Desgleichen fanden sich Reste an vielen Stellen meistens an der Peripherie der Krebsknoten, beziehentlich der Läppchen gelegen. Man sieht hier 3—6 oder mehr Leberzellenbalken nebeneinander liegen, an welche sich teils seitlich, teils nach dem Centrum des Acinus zu durch ein eigentümliches Übergangsgewebe allmählich das fertige Krebsgewebe anschliesst. Die Leberzellen sind als solche deutlich zu erkennen durch ihre netzförmige Anordnung, durch ihre diffuse, gallige Färbung, ihre Grösse, sowie durch das Verhältnis der Grösse des Kernes zu der Zelle. Sie liegen wie in der gesunden Leber in einfacher Reihe hintereinander. In der Richtung gegen das Krebsgewebe hin schliessen sich aber an die normalen Leberzellenbalken solche an, deren Breite auf Kosten des Gefässlumens vergrössert ist teils dadurch, dass die Zellen sich aufgebläht und mit einer feinkörnigen, albuminösen Masse erfüllt haben, jedoch ohne Veränderung des Kerns, teils dadurch, dass an die Stelle der einfachen eine doppelte Reihe sonst normaler Leberzellen getreten ist. Diese vergrösserten resp. in doppelter Reihe vorhandenen Leberzellen zeigen eine schwächere gallige Färbung als die Zellen der normalen Leberzellenbalken.

Die breiteren, aber doch noch vorwiegend gestreckten Leber-

zellenbalken nehmen nun allmählich in der Richtung gegen das Krebsgewebe hin eine mehr rundliche Form an oder drücken sich gegenseitig platt und bekommen nun eine eckige Form, jedoch ohne dass der eine oder andere Durchmesser vorwiegend vergrössert wäre. An solchen rundlichen Haufen sieht man die Zellen schon vielfach ähnlich einem Cylinderepithel gelagert. Es bleibt aber zwischen diesen epithelartig gelagerten Zellen, deren man fünf und mehr in einer Gruppe zählt, kein Drüsenlumen übrig, sondern die keilförmigen Zellen stossen mit ihren spitzen Flächen aneinander.

Weiterhin bemerkt man, dass an diesen rundlichen Zellenherden, zwischen denen die Kapillaren gänzlich komprimiert erscheinen, die Zellengrenzen sich vollkommen verwischen, indem gleichzeitig das äusserst feinkörnige Zellenprotoplasma sich etwas aufhellt und der galligen Imbibition gänzlich entbehrt. Das Verhalten der Kerne ist hierbei sehr schwierig zu verfolgen. Denn trotz der Aufhellung der Zellen bei Verlust ihrer Membran und dem Zusammenfliessen des Protoplasmas treten die Kerne durchaus nicht deutlicher hervor, sondern entziehen sich sogar vielfach der Beobachtung, sodass man nur eine trübe, rundliche, kern- und farblose Protoplasmamasse vor sich zu haben glaubt.

Ganz in der Nähe solcher Stellen sieht man aber in den feinkörnigen Protoplasmaklumpen wieder zahlreiche teils runde, teils ovale Kerne auftreten und um diese Kerne gruppiert sich nun das Protoplasma in der Art, dass man an Stelle des aufgequollenen Leberzellenbalkens eine grosse Menge kleiner zelliger Gebilde teils nach Art eines Cylinderepithels, teils ohne besonderen Typus nebeneinander gelagert sieht. Diese Zellengruppen haben bereits die Dignität der Krebszellen. Der Raum, den sie ausfüllen, ist ein krebsiger Alveolus, und das faserige, mit vereinzelten Kernen versehene Stroma entspricht den kollabierten und obliterierten Leberkapillaren.

Allein nicht überall sieht man das noch erhaltene Lebergewebe durch die eben geschilderten Stufen in das fertige Krebsgewebe übergehen, sondern man beobachtet auch Stellen, wo eine oder mehrere grössere Krebsalveolen an das noch unveränderte, beziehentlich mehr oder weniger komprimierte Lebergewebe anstossen. In diesen Fällen sieht man die rundlichen Krebszellenhaufen von einer scharfen Kontur umgeben, an die sich unmittelbar eine Reihe komprimierter Leberzellenbalken anschliessen. Es scheint, als ob diese Bilder dadurch zu Stande gekommen seien, dass die Hyperplasie der Leberzellen und ihre Umwandlung zu Krebszellen auf wenige Leberzellenbalken beschränkt geblieben, aber so schnell vor sich gegangen ist, dass die zunächst gelegenen, von der Veränderung nicht ergriffenen Leberzellenbalken erdrückt werden mussten und eben durch den

Druck, welchen sie erlitten, für die Umwandlung in Krebsgewebe unfähig werden, vielmehr den Krebs kapselartig umgrenzen mussten.

Stark atrophische, zu einem Strang komprimierte Leberzellenbalken sieht man auch ab und zu allseitig von Krebsgewebe umgeben daliegen, und es macht an ausgepinselten Schnitten den Eindruck, als ob sie einen Teil des Krebsstromas ausmachten.

Indessen darf dieser Anblick nicht so interpretiert werden, dass das Stroma überall aus Leberzellenbalken hervorgegangen sei, sondern muss so aufgefasst werden, dass ein Stück Lebergewebe durch allseitig heranwuchernde Krebszellenhaufen aufs äusserste komprimiert und atrophisch wurde. Für diese Auffassung spricht der Umstand, dass in der Nähe solcher atrophischer Leberzellen die Grösse der Alveoli stets eine viel beträchtlichere ist als da, wo der Übergang zwischen Leberzellenbalken in Krebszellenhaufen ein allmählicher und über viele Leberzellenbalken verbreiteter ist. Es spricht ferner für diese Auffassung der Umstand, dass zwischen den grössten Alveolen auch sehr breite und deutlich streifige Stromazüge auftreten, welche offenbar als die Reste zahlreicher parallel verlaufender und jetzt obliterierter Kapillargefässe zu betrachten sind, zwischen welchen die Leberzellen durch den erlittenen Druck ganz verschwunden sind.

Das die Leberacini resp. Krebsknoten umziehende Bindegewebe zeigt sich an einzelnen Stellen insofern verschieden, als es stellenweise nur spärliche Kerne, an anderen Orten aber auch äusserst massenhafte rundliche kleine Kerne enthält, wie sie in vielen Fällen von Lebercirrhose teils gleichmässig zerstreut, teils in Reihen und Haufen beisammenliegend angetroffen werden. Diese Verhältnisse haben mit der Krebsentwickelung als solcher nichts zu thun, sondern stehen im Zusammenhang mit der Wucherung des interacinösen Bindegewebes, als deren Teilerscheinung wir nach Analogie der Lebercirrhose das Auftreten massenhafter Kerne im Bindegewebe bezeichnen müssen. Ausserdem bemerkt man aber auch innerhalb der die Läppchen trennenden Bindegewebsmassen noch eigentümliche mit Zellen erfüllte Schläuche, welche zur Entwickelung des Krebses in näherer Beziehung zu stehen scheinen. Abgesehen von den feinen interlobulären Gallengängen, welche an ihrem regelmässigen centralen Lumen als solche mit Bestimmtheit zu erkennen sind, sieht man nämlich noch andere Zellenreihen, welche etwas breiter sind als die Gallengänge, welche sich ferner vielfach varikös ausgebuchtet zeigen, welche sich ähnlich wie die Gallengänge verästeln, jedoch kein Lumen erkennen lassen, sondern soliden Zellensträngen entsprechen. Diese Zellenstränge sieht man zuweilen in unmittelbarem Zusammenhange mit den zunächstgelegenen Alveolen. Sie sind mit den gleichen Zellen

erfüllt, welche oben als konstituierende Elemente des Leberkrebses beschrieben worden sind.

In anderen Organen finden sich keine krebsige Veränderungen.

IV. Fall.

Perls: Beiträge zur Geschwulstlehre. Virchows Archiv Bd. 56, 1872.

Von den bisher angeführten Befunden unterscheidet sich in mancher Beziehung ein von Perls mitgeteilter Fall.

Mann von 43 J.

Makroskopischer Befund:

Leber im Längendurchmesser sehr vergrössert, rechter Lappen 20 cm lang, linker 19. Höhe und Dicke des rechten Lappens eher etwas geringer als normal. Die sehr zahlreichen in der Leber gelegenen rundlichen Knoten gehören fast nur der konvexen Fläche an, nur einzelne kleinere sind tiefer im Leberparenchym und an der konkaven Fläche gelegen; sie haben alle ziemlich gleiche Beschaffenheit, miliare- bis Pflaumengrösse, zeigen grösstenteils eine mässig feste, z. T. reichlichen bröckligen Brei beim Überstreichen entleerende Schnittfläche. Die Peripherie der Knoten setzt sich meist aus zahlreichen runden Zacken zusammen, die ohne Grenze in das normale Lebergewebe auslaufen; an den grösseren Knoten zeigt die Schnittfläche ein festeres, vertiefteres Centrum, von dem zuweilen faserige Züge gegen die Peripherie ausstrahlen.

Mikroskopischer Befund:

Reichliche periportale Bindegewebswucherung, von der aus zahlreiche Ausläufer zwischen die Leberzellen in die äussere Schicht der Acini eindringen. In der Nähe der Krebsknoten werden diese Wucherungen immer reichlicher und ausgedehnter, und am Rande der makroskopisch ohne Grenze in das Lebergewebe übergehenden Tumoren werden namentlich die zwischen die Leberzellen sich eindringenden Züge immer breiter und dichter. Unregelmässig zwischen und neben grösseren und kleineren von ihnen abgeschnürten Haufen von Leberzellen liegen hier kleine, ebenfalls von ihnen eingefasste Hohlräume, erfüllt mit 4—10 Zellen, die sich von den Leberzellen deutlich unterscheiden lassen. Sie sind ganz matt granuliert, etwas kleiner, mehr rundlich, nicht gallenpigmenthaltig, ohne Kontur und

enthalten scharf konturierte und im Verhältnis viel grössere Kerne als die Leberzellen.

Diese offenbar schon als Carcinomzellen anzusehenden Zellen liegen meist dicht aneinander und die Grenzen der Einzelindividuen sind dann gewöhnlich verwischt. In vielen Alveolen aber sieht man neben den Carcinomzellen einzelne wohlerhaltene Leberzellen. Auch in den Alveolen der ausgebildeten Krebsknoten sieht man zuweilen einzelne unregelmässig geformte, namentlich in die Länge gezogene Leberzellen, und diese bilden in manchen Alveolen eine selbst mehrfache Randschicht. Ebenso ist an dem Rande der Knoten der Übergang von durch die Bindegewebswucherung abgeschnürten Leberzellenhaufen zu Carcinomalveolen deutlich ausgesprochen.

Was den feineren Vorgang der Umbildung der Leber- in Carcinomzellen betrifft, so kann weder eine einleitende Hypertrophie der Leberzellen, noch ein dem Auftreten der Carcinomzellen vorausgehendes Erscheinen trüber, rundlicher, kern- und farbloser Protoplasmamassen konstatiert werden. Der Verfasser nimmt danach mit Naunyn an, dass die Leberzellen unter Vergrösserung ihres Kernes und Aufhellung des stets stark körnig getrübten Zelleninhalts zu Zellen des Neoplasmas werden.

V. Fall.

Wulff: Der primäre Leberkrebs. Dissertatio inauguralis. Tübingen 1876. Fall I.

Eine ähnliche Darstellung der Umbildung der Leberzellen, wie Fetzer beobachtete, giebt Wulff.

Mann von 38 J.

Makroskopischer Befund:

Die Leber ist als Ganzes betrachtet von annähernd normaler Form, jedoch sehr vergrössert. Diese Vergrösserung betrifft hauptsächlich den in einer einzigen Geschwulstmasse aufgegangenen rechten Leberlappen, dessen Dickendurchmesser der am meisten vergrösserte ist. Der Lobus sinister, quadratus und der Lobus Spigelii sind, von aussen betrachtet, weniger verändert, jedoch zeigt die Leberoberfläche überall eine mehr oder weniger deutliche, ziemlich feinhöckerige Beschaffenheit. Die Farbe des in Weingeist erhärteten Präparates ist sehr blass, die Konsistenz ziemlich gleichmässig, jedoch

kommen an einzelnen Stellen der Geschwulstmasse entschieden weich anzufühlende Partieen vor. An den aus- und eintretenden Gefässstämmen sind keine Veränderungen sichtbar.

Auf dem Durchschnitt durch den rechten Lappen findet man nur an sehr wenigen Stellen, an der konvexen Oberfläche besonders, eine dünne, bis höchstens 1 cm dicke Partie atrophischen Lebergewebes. Der übrige Teil dieses Lappens ist ganz in die Geschwulstmasse übergegangen. Diese besteht aus deutlich entwickelten, teils weisslichen, halb durchscheinenden, teils mehr gelblich-weissen, faserigen Bindegewebszügen, welche wie eine Kapsel miliare bis kirschkerngrosse, grau-gelblich gefärbte Inselchen umschliessen, die bald die Konsistenz des Lebergewebes haben, bald, und dies besonders an den centralen Partieen, von weicher Konsistenz sind. An der Stelle der Geschwulstmasse, wo die Erweichung mehr zurücktritt, empfängt man sehr häufig den Eindruck, als wären diese Geschwulstinselchen die normalen oder etwas vergrösserten und von stärkerem Bindegewebe umgebenen Leberacini.

In dem Lobus sinister, Lobus quadratus und Lobus Spigelii sind auf dem Durchschnitt die makroskopischen Verhältnisse etwas andere. Hier tritt die Erweichung einzelner auch hier vorhandener Geschwulstpartieen sehr in den Hintergrund; auch ist das makroskopisch noch ziemlich normal beschaffene Lebergewebe zwischen den Geschwulstmassen relativ reichlich vorhanden, doch zeigt es die Abweichung, dass die einzelnen Acini von sehr wechselnder, oft sehr bedeutender Grösse und durch viel stärker als normal entwickeltes Bindegewebe äusserst deutlich von einander getrennt sind. Stellenweise ist das Bild hier so, dass in dem vorhandenen noch funktionierenden Lebergewebe einzelne heller als dieses gefärbte, ganz cirkumscripte Geschwulstknoten eingebettet liegen, die von verschiedenem Umfange, hirsekorngross bis bohnengross sind. An den verschiedensten Stellen der so entarteten Leber findet man Gefässe, welche, teils dem Gebiete der Pfortader, teils dem der Lebervenen angehörend, von Geschwulstmassen mehr oder weniger fest angefüllt sind, jedoch so, dass sie sich beim Druck auf die Umgebung aus den Gefässen herausdrücken lassen und beim Anfertigen dünner Schnitte sehr leicht herausfallen. Ein sehr interessantes Bild gewähren solche Stellen, wo man ein Gefäss auf dem Längenschnitt getroffen hat, denn hier sieht man ausserordentlich deutlich, wie in den Gefässen, diese ausfüllend, solide baumförmig verästelte Stränge vorhanden sind.

Mikroskopischer Befund:

Das Mikroskop zeigt zunächst an den Stellen, die ganz in der Geschwulstmasse aufgegangen sind und keine Spur eines Leber-

gewebes mehr erkennen lassen, ein den makroskopisch schon wahrnehmbaren Bindegewebszügen entsprechendes Gerüstwerk von deutlich streifigem Bindegewebe, worin spärlich Bindegewebskörperchen und verschieden reichliche, an einzelnen Stellen äusserst zahlreiche lymphkörperchenartige, kleine Rundzellen eingebettet sind.

In dem interacinösen Bindegewebe sieht man teils runde, teils mehr ovale oder längliche Lücken, die an ihrer Epithelauskleidung als Gallenwege zu erkennen sind, was besonders da der Fall ist, wo sie vom Schnitte der Länge nach getroffen deutlich daliegen.

Einigemale fand sich eine solche dem Gallengang entsprechende Lücke mit Krebszellen erfüllt. Weiter sieht man häufig im Bindegewebe Blutgefässe normal verlaufen. Von diesen Bindegewebszügen ausgehend bilden zarte, durch ihr mehr homogenes Aussehen deutlich unterscheidbare, an einigen Stellen auch mehr streifige, mit vereinzelten Bindegewebskörperchen versehene Züge, welche die ernährenden Gefässe tragen, das Gerüste von zahlreichen Hohlräumen, die mit einer auf den ersten Blick gleichmässig körnigen, hellgefärbten Masse ausgefüllt erscheinen. Diese Alveolen, welche also zu mehreren eine der schon makroskopisch wahrnehmbaren Inselchen bilden, sind von verschiedener Grösse und Gestalt, bald mehr rundlich, bald oval, dann auch mehr schlauchförmig, so dass der Längsdurchmesser häufig den Querdurchmesser um ein oder mehrere Male an Grösse übertreffen kann; bald sind sie aber auch vielgestaltig, sodass sie nebeneinanderliegend sich gegenseitig einander anpassen. Ihre Grösse ist so, dass der Durchschnittsdurchmesser der kleinsten Alveolen 0,109 mm, der der mittleren 0,184 mm und der grössten 0,362 mm beträgt, während das Minimum eines Durchmessers überhaupt 0,0987 mm und das Maximum 0,4175 mm ist.

Die in diesen Alveolen liegende Masse löst sich bei genauer Betrachtung und besonders nach der Hämatoxylinfärbung in unregelmässig gelagerte, verschieden grosse Kerne auf, die meistens ein Kernkörperchen erkennen lassen und in einer grobkörnigen Protoplasmamasse eingebettet liegen.

Letztere bildet meist nur eine dünne Schicht um die einzelnen Kerne und lässt häufig erst mit einiger Schwierigkeit, oft aber auch ohne weiteres, und dies besonders an der Peripherie der Alveolen, ihre Zellengrenze erkennen. An einzelnen Stellen der Peripherie sind die Zellen streckenweise mit einer gewissen Regelmässigkeit nebeneinander gelagert. Diese Zellen selbst sind von verschiedener Grösse, die kleinsten durchschnittlich 0,0116 mm im Durchmesser, die grösseren von 0,02 mm überhaupt mit einem Minimum von 0,008 mm und einem Maximum von 0,023 mm. Ebenso ist ihre Gestalt sehr verschieden, teils sind sie rund, teils oval und am häufigsten

dicht nebeneinander liegend, an einer oder mehreren Seiten abgeplattet. Die Zellenkerne, die im allgemeinen rund sind, zeigen dieselben Grössendifferenzen wie die Zellen selbst und meistens so, dass in den kleinsten Zellen auch der kleinste Kern enthalten ist; die kleinsten Kerne haben im Durchmesser durchschnittlich 0,0038 mm, die grössten 0,01 mm, überhaupt mit einem Minimum von 0,0034 und einem Maximum von 0,011 mm. Bisweilen findet man auch Zellenkerne, welche eine Biskuitform und darin häufig zwei Kernkörperchen erkennen lassen. Dementsprechend findet man dann auch abgegrenzte Protoplasmahaufen, worin zwei oder auch noch mehrere Kerne event. mit Kernkörperchen enthalten sind.

Eine eigentümliche, auf regressive Metamorphose der betreffenden Masse hindeutende Beschaffenheit zeigt an einzelnen Stellen der Inhalt einiger Alveolen, indem hier der periphere Teil derselben von einer mehr oder weniger stärkeren Zellenschichte, die die eben geschilderte Beschaffenheit hat, erfüllt ist, während die centralen Partieen von einer auf dünnem Schnitte eigentümlich glänzenden, gequollenen, mehr durchsichtigen, an dickeren Stellen dunkleren, ebenfalls glänzenden Zellenmasse gebildet werden, deren einzelne Zellen die vorher geschilderten Zellen an Grösse bedeutend übertreffen und einen hellen, ebenfalls stark glänzenden, sehr grossen Kern enthalten, der jedoch nur selten ein Kernkörperchen deutlich erkennen lässt.

An den Stellen, wo die Neubildung makroskopisch nur als kleinste Knötchen, die in anscheinend normales Lebergewebe eingebettet sind, zu erkennen ist, zeigt das Mikroskop folgende Verhältnisse. Die vorhandenen Leberacini sind meistens vergrössert, zeigen aber im grossen Ganzen eine normale Anordnung der Zellenbalken, jedoch sieht man, dass die einzelnen Balken nicht wie normal aus einzelnen, höchstens dann und wann zu zweien hintereinander liegenden Zellen gebildet werden, sondern dass der Breite des Balkens nach immer zwei, bisweilen auch drei Leberzellen nebeneinander liegen, die dann zwischen sich deutlich einen kapillaren Gallengang frei lassen. Auf dem Durchschnitte eines solchen Balkens macht sich das Bild so, dass mehrere radiär nebeneinander liegende Leberzellen ein centrales Lumen, eben das des kapillaren Gallengangs, frei lassen. Die Kerne der Leberzellen, von denen man öfter zwei in einer Zelle wahrnimmt, sind meistens grösser als normal und besitzen dann ein Kernkörperchen und, wenn sie sehr gross sind, auch wohl zwei oder drei derselben. Man hat also im ganzen das Bild eines hypertrophischen Zustandes des Lebergewebes vor sich. Die einzelnen Leberacini sind von weit derberen Bindegewebszügen als normal umgeben, welche an den meisten Stellen, besonders da, wo sie in der Nähe von Geschwulstknoten liegen, von zahlreichen Rund-

zellen durchsetzt sind. In diesen Bindegewebszügen sieht man überall normale Blut- und Gallengefässe verlaufen.

Die Geschwulstknoten haben dieselbe Struktur wie die eben beschriebenen, auch so, dass an einzelnen, wenn auch seltenen Stellen jene auf eine rückgängige Metamorphose deutende Beschaffenheit einzelner Zellen vorkommt.

Wo diese Knoten an das Lebergewebe angrenzen, sieht man zunächst an einzelnen Stellen die Leberzellenbalken gegen die Grenze der Geschwulstmasse hin immer schmäler und platter werden, ebenso die Zwischenräume zwischen den Zellenbalken allmählich sich verkleinern, so dass man den deutlichsten Eindruck einer direkten Kompression des anliegenden Lebergewebes von Seiten der Geschwulst gewinnt; ja an vereinzelten Stellen ist dies noch dadurch verdeutlicht, dass die Geschwulstmasse desselben Knotens von zwei verschiedenen Seiten her vordringend einen Teil des angrenzenden Lebergewebes zwischen sich nimmt, es zusammendrängt und später an gewissen Stellen von dem zugehörigen Lebergewebe gleichsam abschneidet, so dass diese Leberzellen, aneinander gelagert, alsdann am peripheren Teil des Geschwulstknotens ganz von Geschwulstmasse umgeben sind.

Ein weiteres eigentümliches Verhalten des Lebergewebes, und dies ist besonders bemerkenswert, findet man an einzelnen Stellen der Peripherie mancher Knoten auf's deutlichste ausgeprägt. Die Leberzellenbalken verbreitern sich hier, sowie sie sich der Geschwulstmasse nähern, immer mehr und es scheinen dieselben direkt in die Geschwulst überzugehen. So schwer es nun auch ist, überall diesen Zusammenhang zwischen Leber- und Krebsgewebe direkt nachzuweisen, so kann man doch unschwer einzelne Stellen auffinden, wo das Bild des Übergangs auf's allerdeutlichste in die Augen fällt. Die gelbliche Farbe der sich gegen die Geschwulst hin verbreiternden Leberzellenbalken wird allmählich heller und der Kern der Leberzelle vergrössert sich und nimmt allmählich ganz die Beschaffenheit der definitiven Krebszellenkerne an, so dass 2—3, und wenn schon vorher Teilungen der Kerne stattfanden, auch mehrere Kerne der Art entsprechend der Anordnung der Zellen in den Leberzellenbalken nebeneinander liegen. An vielen Stellen bemerkt man weiter noch, dass die so angeordneten und aufgehellten Protoplasmamassen, wo sie an Farbe schon den Krebszellen gleichen, Andeutungen von neugebildeten Zellengrenzen zeigen, wo dann diese neuen Zellen kleiner als die vorhandenen Leberzellen der Umgebung sind, und einerseits die vorhandenen modificierten Kerne an sich tragen, andererseits aber auch anfänglich ohne bemerkbaren Kern als helle granulierte Masse auftreten, die dann erst weiter vorgerückt gegen das Krebs-

gewebe hin einen solchen erkennen lassen. Ob diese Zellenkerne nun alle durch Teilung der schon vorhandenen, die, wie schon angedeutet, öftere Teilung deutlich erkennen lassen, entstehen, oder ob in einzelnen bereits selbständigen, abgeteilten Protoplasmahaufen erst die Kerne entstehen, lässt sich nicht mit Bestimmtheit entscheiden, besonders da an einzelnen Stellen, auch ohne dass der vorhandene Leberzellenkern sich vorher teilte, dieser Übergang der Leber- in Krebszelle deutlich zu beobachten ist. Auch noch ein anderes Verhältnis dieser entarteten Leberzellen besonders an der Peripherie, wo die Zellen alle schon den Charakter der Krebszellen auf's deutlichste an sich tragen, deutet fast unwiderleglich auf den direkten Übergang der ursprünglichen Leberzellen in Krebszellen hin, nämlich das Vorhandensein von ausgeprägten Krebszellenbalken, die durch zarte Bindegewebssepta getrennt, der Breite nach sowohl den Leberzellenbalken, aus denen man sie an einzelnen Stellen mit Einschiebung der angedeuteten Zwischenstufen direkt her verfolgen kann, entsprechen, als auch vielfach mit anstossenden ähnlich gebauten Krebszellenbalken anastomosieren, also ein dem der Leberbalken analoges Netzwerk in beschränktem Maasse nachahmen. Schnitte durch die mit Geschwulst erfüllten Gefässe ergaben, dass in der verdickten Scheide, die weiter keine Abnormität zeigt, umgeben von der meistens erhaltenen Intima Krebszellenhaufen liegen, die aus den schon beschriebenen Zellen bestehen, welche wieder durch zarte Bindegewebszüge in verschieden gestaltete Alveolen geschieden sind.

In anderen Organen finden sich keine krebsigen Veränderungen.

VI. Fall.

Wulff: Der primäre Leberkrebs. Dissertatio inauguralis. Tübingen 1876. Fall II.

Bei einem zweiten Falle von Wulff wird eine Adenombildung als Zwischenstufe beobachtet.

Mädchen von 3 J.

Makroskopischer Befund:

Der rechte Leberlappen liegt von ungefähr normaler Gestalt ohne Verwachsungen frei da, dagegen ist der linke Lappen ganz in eine grosse Geschwulstmasse aufgegangen, an seinen oberen Partieen mit dem Zwerchfell, an seinen unteren mit der vorderen Magenwand

und an der linken Seite mit dem Milzüberzug verwachsen; jedoch hat die Geschwulst in keiner Weise auf die genannten Teile übergegriffen. Die Geschwulst geht an der oberen Fläche diffus in den rechten Leberlappen über, schneidet dagegen an der vordern und untern Seite ziemlich genau an der dem Ansatz des Ligamentum suspensorium hepatis entsprechenden Stelle ab, so dass der Lobus quadratus ganz und der Lobus Spigelii zum grössten Teil mit in die Geschwulst hineingezogen sind und nur nach hinten und seitlich von letzterem Lappen eine etwa doppelt walnussgrosse Partie der Geschwulst sich kontinuierlich auf den rechten Leberlappen fortsetzt. An den mit obengenannten Organen verwachsenen Partieen des linken in die Geschwulst übergegangenen Lappens findet sich eine deutlich ausgesprochene, von vorn nach hinten ziehende, über 1 cm tiefe Furche, die mit geronnenem, extravasiertem Blute fast ganz ausgefüllt ist und $^2/_3$ des Tumors nach links und $^1/_3$ desselben nach rechts liegen lässt. Sonst ist die Oberfläche des entarteten linken Leberlappens undeutlich grobhöckerig. Die Konsistenz des Tumors ist äusserst verschieden: an einigen wenigen Stellen fast knorpelhart, dann finden sich Stellen, wo er die Konsistenz des Lebergewebes hat, und an den meisten Stellen ist es zur breiigen Erweichung der entarteten Partie gekommen. Die Grössenverhältnisse sind folgende: Von rechts nach links über die ganze konvexe Leberoberfläche beträgt die Ausdehnung 19 cm. Die grösste Ausdehnung des Tumors von vorn nach hinten, ziemlich an der linksseitigen Begrenzung desselben, beträgt 17 cm, die geringste Ausdehnung in dieser Richtung ungefähr an der Übergangsstelle in den rechten Lappen $11^1/_2$ cm. An der unteren Fläche der Leber misst der grösste Durchmesser von links nach rechts bis zum Ansatz des Ligamentum suspensorium hepatis — also die entartete Partie des linken Lappens — 12 cm und die grösste Dicke des Tumors von oben nach unten $6^1/_2$ cm. Die Pfortader und ihre grossen Äste sind frei von Abnormität, dagegen wächst in die aus dem linken Lappen seitlich vom Lobus Spigelii kommende Lebervene hinein, nahe der Stelle, wo sie sich in die Vena cava ergiesst, ein haselnussgrosser, mit mehreren kleinen halbkugeligen Erhabenheiten besetzter Körper, der jedoch die gegenüberliegende Wand der Vene freilässt.

Auf dem Durchschnitte des linksseitigen grossen Tumors findet man nur noch an wenigen Stellen sehr geringe Überreste von Lebergewebe, das makroskopisch den Eindruck von Kompression gewährt, sonst ist alles von der Neubildung eingenommen. Diese ist so angeordnet, dass in einem halb durchscheinenden, grau-weissen, stark entwickelten bindegewebigen Maschenwerke eingeschlossen, opake, mehr oder weniger stark mit Gallenfarbstoffen imprägnierte, miliare bis bohnengrosse, im Centrum meistens erweichte Knötchen liegen. Dieses

Verhältnis zeigt sich auch an einzelnen Partieen des rechten Leberlappens, besonders aber an dem vordern Rande desselben auf dem Durchschnitte, nur ist hier zwischen den neugebildeten Partieen noch weit mehr normal aussehendes Lebergewebe vorhanden, und man gewinnt deutlich den Eindruck, wie allmählich dasselbe von der Geschwulstmasse verdrängt wird. Die Geschwulstknötchen sind in vielen Fällen so angeordnet, dass sie dem Gefässverlaufe entsprechen, ja an einzelnen Stellen lassen sich sogar aus den Gefässen selbst die genannten erweichten Massen ohne weiteres herausdrücken, und dies betrifft sowohl die den Lebervenen als die der Pfortader angehörenden Verzweigungen.

Mikroskopischer Befund:

Die Geschwulstmasse selbst stellt sich ohne weiteres als Carcinom dar; derbe, mit mehr oder weniger zahlreichen kleinen Rundzellen erfüllte Bindegewebszüge, in denen Gallengänge und Blutgefässe normal verlaufen, trennt die Masse in einzelne, den normalen Leberacinis an Grösse durchschnittlich gleichkommende Partieen, die unter sich jedoch wieder von verschiedener Grösse sind. Von diesem interacinösen Bindegewebe aus gehen feine, zarte Züge desselben in den Knoten hinein und teilen so denselben in zahlreiche verschieden grosse Alveolen. Die Grössenverhältnisse dieser Alveolen entsprechen ziemlich genau den im vorherigen Falle geschilderten. An einzelnen Stellen zeigen dieselben eine mehr längliche, oft fast schlauchförmige Gestalt, im allgemeinen aber ist an dieser ganz in Geschwulstmasse aufgegangenen Partie der Leber die rundliche Form die vorherrschende. In den Alveolen liegen, atypisch angeordnet, Zellen von ähnlichen Grössenverhältnissen wie im 1. Fall, aus einem körnigen Protoplasma bestehend, mit ziemlich deutlich überall wahrnehmbaren Zellengrenzen, und diese enthalten einen Kern, worin mindestens wieder ein Kernkörperchen deutlich zu erkennen ist. An der grossen konfluierenden, erweichten Partie dieser Geschwulst ist von Lebergewebe keine Spur aufzufinden. Untersucht man jetzt Stellen der Leber, wo noch relativ normales Lebergewebe vorhanden ist, so treten hier äusserst interessante Verhältnisse auf. Zwischen im ganzen normal gebauten Reihen von Leberzellenbalken liegen teils vereinzelt, teils gehäuft nebeneinander Geschwulstmassen, die z. T. aus Zellenhaufen, wie oben angegeben, konstituiert sind und dieselben Verhältnisse darbieten, z. T. aber auch nur aus schlauchförmigen Gebilden bestehen, die, wie in den andern Knoten die Alveolen, durch zarte Bindegewebssepta von einander geschieden sind. Manche dieser Gebilde lassen kein Lumen in ihrem Centrum unterscheiden, sondern sind ganz solid aus den oben beschriebenen Krebs-

zellen gleichen Zellenhaufen gebildet; aber an vielen Partieen, besonders gegen die Peripherie des Knotens hin, gewahrt man ein deutliches, centrales Lumen in diesen Schläuchen, das noch besonders hervortritt, wenn man einen solchen Schlauch auf dem Querschnitt getroffen sieht, wo dann im Centrum ein mit hellen, durchscheinenden, gleichmässigen Massen erfülltes Lumen vorhanden ist, das ringsum von regelmässig angeordneten, bald kubischen, bald sich dem cylindrischen Typus mehr nähernden Zellen, aus hell granuliertem Protoplasma mit deutlichem Kern bestehend, worin man oft ein Kernkörperchen unterscheiden kann, eingeschlossen wird. Wir finden hier mit einem Wort den ganz charakteristischen ausgeprägten Bau des Leberadenoms.

Ferner lässt sich weiter an passend gewählten Stellen der direkte Übergang der Leberzellenbalken in diese Adenomschläuche verfolgen. Die Leberzellenbalken werden gegen die Übergangsstelle hin etwas breiter, verlieren ihre gelbliche Farbe allmählich und auch ihr Kern wird deutlicher und vergrössert sich gewöhnlich etwas. Wenn dann weiter durch Vermehrung der Zellen, die jede einen Kern enthalten, diese ganz den Charakter der Zelle der Neubildung angenommen haben und anfangs noch dicht nebeneinander liegen, dann tritt durch Auseinanderweichen der nebeneinander liegenden Zellen, die aus einem Leberzellenbalken hervorgegangen sind, ein Lumen im Innern desselben auf, und damit ist alsdann die vollkommene Struktur des Adenoms gegeben. Höchst bemerkenswert ist weiter noch das Verhalten dieser Schläuche an einzelnen Stellen, wo dieselben ihr Lumen wieder verlieren, indem sich dasselbe mit Zellenmasse von derselben Struktur wie die schon vorhandenen anfüllt. Dann wird durch wuchernde Bindegewebsmassen, die von den bindegewebigen Alveolarseptis ausgehen, dieser solid gewordene Teil des Adenomschlauchs allmählich abgeschnürt und liegt so als selbständiger, jetzt vollständig den oben geschilderten Krebsalveolen gleichender Bestandteil da. Daraus ergiebt sich die Beobachtung, dass in einem solchen Geschwulstknoten, der aus Adenomschläuchen besteht, meistens auch mehr oder weniger zahlreiche nicht zu erkennende, durch atypische Anordnung ihrer Zellen charakterisierte, aus den Schläuchen selbst durch Abschnürung hervorgegangene Krebsalveolen wahrzunehmen sind.

Den Adenomschläuchen muss ein selbständiges Weiterwachstum vindiciert werden, da man nicht selten auch von den vorhandenen ursprünglich gebildeten Schläuchen sekundäre, mit Hohlräumen versehene Seitensprossen ausgehen sieht. Hieraus erklärt sich dann auch das Verhalten des noch vorhandenen Lebergewebes der Umgebung des Geschwulstknotens. Mit dem Weiterwachstum des Kno-

tens, der sich überall mit Ausnahme der Stelle, von wo aus sich die Leberzellenbalken in Adenomschläuche umwandeln, sofort mit derben Bindegewebsmassen umgiebt, wird das Lebergewebe, das sich nicht an der Geschwulstbildung beteiligt, zusammengedrückt, und zwar einerseits durch die sich aus sich selbst vergrössernden Knoten, andererseits durch das wuchernde Bindegewebe der Umgebung, das seine Wucherung durch reichlich eingelagerte kleine Rundzellen kundgiebt. Es ist hier eben wie auch im vorigen Falle bei der Carcinombildung eine einleitende und begleitende Bindegewebswucherung vorhanden. Man findet daher das Lebergewebe in der Umgebung atrophisch, die absolute Menge desselben hat abgenommen, es ist teilweise zum Schwinden gebracht, teilweise auch in die Neubildung umgewandelt; aber auch die Zellenbalken und Zellen selbst sind schmäler, kleiner geworden und näher aneinander gedrängt. Dazu findet man an einigen Stellen noch eine mehr oder weniger stark ausgesprochene Fettinfiltration der Leberzellen.

Eine Beobachtung während des Lebens des Individuums liegt nicht vor. Es wurde nur die Leber afficiert, sonst in keinem Organ eine Spur einer Neubildung vorgefunden.

VII. Fall.

Weigert: Über primäres Lebercarcinom. Virchow: Archiv Bd. 67. 1876.

Eine ähnliche adenomartige Vorstufe beobachtete Weigert.

Mann von 54 J.

Makroskopischer Befund:

Leber an der Oberfläche mit zahlreichen buckligen Hervorragungen von grünlicher oder weiss-gelber Färbung besetzt. Auf dem Durchschnitt sind im rechten und linken Lappen kleinere Knötchen, zwischen beiden ein faustgrosser Tumor sichtbar. Vena hepatica und portarum sind in grosser Ausdehnung mit grau-rötlichen, der Wand anhaftenden Schollen angefüllt.

Mikroskopischer Befund:

Mikroskopisch bestehen dieselben aus grossen gekernten Zellen oder zellähnlichen verfetteten Elementen. In beiden Lappen sind die

Acini einzeln oder gruppenweise von faserigem Bindegewebe umzogen, die Gallengänge in denselben, wie häufig bei Cirrhose, in reichlicher Zahl ausgebuchtet und geschlängelt, ihr Epithel und dessen Kerne vergrössert. Im grossen Tumor ist das Lebergewebe fast ganz verschwunden. In dem ihn durchziehenden Bindegewebe Gallengängen ähnliche Adenomschläuche, deren Epithel gross und vollsaftig, mit hellem, leicht gekörntem Protoplasma, Kerne gross mit mehreren Kernkörperchen. Das Lumen ist teilweise erhalten, teilweise finden sich mehr polygonale Zellen in demselben abgelagert; häufig ist dasselbe ganz mit solchen Elementen angefüllt. Die Randzellen haben in dem Fall ihre Cylindergestalt eingebüsst. Die Form der Schläuche ist sehr verschieden. Durch das hineinwuchernde Bindegewebe verlieren sie ihre Kontinuität, sodass man in günstigen Schnitten nur mit den beschriebenen Zellen vollgestopfte Alveolen vorfindet, die ohne weiteren Zusammenhang stehen. Die grösseren, mit dem Haupttumor nicht in Verbindung stehenden Knoten zeigen ähnliche Struktur. Doch sind ihre Zellen grösser, körniger und von mehr gelblicher Färbung.

Sekundärer Krebs in den portalen Lymphdrüsen und in den Lungen.

VIII. Fall.

Malthe: Carcinom i kirrotisk Lever. Virchow-Hirsch 1879.

Ein Fall von Malthe betrifft ein primäres Carcinom einer cirrhotischen Leber.

Makroskopischer Befund:

Leber mit festeren knotigen Partieen versehen, welche in dem äussersten Drittel des rechten Lobus weiss-grau und weicher als in den übrigen Teilen der Leber waren, wo sie sich teils ikterisch gefärbt hatten, teils von gewöhnlicher Leberfarbe erschienen.

Die Schnittfläche des erwähnten äusseren Drittels zeigte eine Infiltration von weiss-grauer Masse, welche in der Peripherie durch zahlreiche Bindegewebssepten in Knoten zerteilt waren; diese Knoten waren von derselben Grösse wie die an der Oberfläche. Die mittelste Partie der Infiltration zeigte eine cirrhös retrahierte Masse von der Grösse eines kleinen Eies, mit gelben, fettig degenerierten Partieen durchsetzt; die Peripherie der Infiltration dagegen mehr medullär,

Mikroskopischer Befund:

Mikroskopisch sah man in der Peripherie der Geschwulst ein starkes Bindegewebe, welches inselförmige Partieen, aus Alveolen mit Epithelzellen von verschiedener Gestalt gefüllt bestehend, umschloss. Im cirrhösen Teile beinahe nur Bindegewebe, hie und da mit Alveolen, welche fettig degenerierte Zellen enthalten, versehen.

Keine sekundären Krebsmetastasen. Den Ausgangspunkt der Geschwulst, ob von Leberzellen oder von Gallengangsepithel, konnte Verfasser nicht bestimmen; er glaubt aber das Erstere. Möglich, dass die Cirrhose entweder direkt oder durch Concrementbildung bei der Irritation die Geschwulst hervorgebracht hatte.

IX. Fall.

Jungmann: Ein Fall von cirrhotischer Leber mit Adenombildung und Übergang derselben in Carcinom. Dissertatio inauguralis. Berlin 1881.

Hieran reiht sich ein Fall von Jungmann.

Mann von 60 J.

Makroskopischer Befund:

Der rechte Leberlappen ist verkleinert, der linke vergrössert. Die Oberfläche ist mit Prominenzen reichlich besäet; im rechten Lappen ein fast faustgrosser Tumor. Auf dem Durchschnitte die Zeichen der Granularatrophie und weiss-gelbliche Geschwulsteinlagerungen. Vena portarum ist in einem der grösseren Knoten mit Geschwulstmasse thrombosiert.

Mikroskopischer Befund:

Die mikroskopische Untersuchung ergiebt in dem gewucherten periportalen Gewebe mit Gallengängen kommunicierende Hohlschläuche, deren Lumen mit einfachem oder mehrfachem Epithelbelage ausgekleidet ist. Bisweilen ist derselbe weniger regelmässig angeordnet und das Lumen geschwunden. In passenden Schnitten sieht man, wie Teile von Leberzellenbalken durch hineinwucherndes Bindegewebe aus ihrem Acinus losgelöst und zu solchen Kanälchen umgebildet werden. Die Zellen sind bald von normaler, bald von übernormaler

Grösse, rund oder oval, ihr Kern gross, ein- oder mehrfach, mit 1—3 Kernkörperchen. Die kleineren Knötchen bestehen aus durch Bindegewebszüge isolierten, soliden und gewundenen Bildungen. Die Zellen sind gelblich gefärbt, stark granuliert, mit 1—2 grossen Kernen und Kernkörperchen. An einer Stelle war ein Durchbruch der Zellenreihe durch die bindegewebige Umgrenzung sichtbar. In den grösseren Knoten des rechten Lappens ist das Bindegewebe in noch mächtigerer Entwickelung; es bildet schlauchförmige oder ovale Alveolen, deren zelliger Inhalt die eben beschriebene Struktur zeigt. In der Umgebung der Tumoren ist das Lebergewebe komprimiert. Sekundärer Krebs in der Milz.

X. Fall.

Schneider: Über Carcinoma hepatis. Dissertatio inauguralis. Würzburg 1881.

Eine kürzere Mitteilung über einen Fall finde ich von Schneider angeführt.

Mann von 60 J.

Makroskopischer Befund:

Beim Durchschneiden der Leber entleert sich aus den weit klaffenden Gallengängen, deren Wandungen etwas hypertropisch geworden sind, eine schleimige, mehr rötliche als gelbliche Masse. Demnächst sieht man eine etwa hühnereigrosse Geschwulst gelblich-weiss, hier und da blutig und oberflächlich gelappt im Leberparenchym nach der Gallenblase hin liegen. Neben diesem Knoten zahlreiche hanfkorngrosse Knoten im linken Leberlappen.

In der Leberpforte sind einzelne Lymphdrüsen geschwulstmässig entartet, wodurch vielleicht der erste Anlass zur Kompression der Gallengänge gegeben wurde.

Mitten im linken Leberlappen ist noch ein nicht grosser Knoten von dunkelgelber Farbe, an der Peripherie überall umgeben von hanfkorngrossen Knötchen (primäre Leberkrebse).

In keinem anderen Organe krebsige Veränderungen.

XI. Fall.

Meyer: Ein Fall von Carcinoma hepatis idiopathicum. Dissertatio inauguralis. Berlin 1882.

Fast ebenso wie Fetzer und Wulff schildert Meyer den Vorgang der Umbildung der Leberzellen.

Mann von 44 J.

Makroskopischer Befund:

Die Leber ist kolossal vergrössert, wiegt 8 Pfd., sie ragt rechts tief in die Regio iliaca, woselbst sie schon von aussen palpierbar ist. Der ganze linke Lappen ist in eine gleichmässig derbe Geschwulst verwandelt. Auf dem Durchschnitte sieht dieser grau-weiss aus. Mehr nach rechts bemerkt man einzelne mehr umschriebene Knoten, während der rechte Lappen wiederum eine totale Infiltration darstellt. Die Gallenblase ist gross, gefüllt, die Gallenwege sind frei. An der Porta hepatis und Ductus hepaticus sind mehrere krebsige Lymphdrüsen.

Die Leber ist an einzelnen Stellen von der Affektion gleichmässig durchsetzt, an anderen Stellen sind einzelne Knoten, die relativ gesundes Lebergewebe zwischen sich haben. Es hat hier wirklich eine diffuse Schwellung der Leber, wodurch dieselbe ganz in das Carcinom aufgeht, eine neoplastische Degeneration stattgefunden.

An manchen Stellen liegt eine gegen die Nachbarschaft schlecht begrenzte, verwaschene Masse, die sich in der Richtung gegen die Peripherie vielfach in gewissen Zügen verästelt. Dies zeigt sich vorzüglich auf dem Durchschnitte des rechten Lappens.

Auf dem linken gewährt der Durchschnitt einen ganz anderen Anblick, auch hier sind keine Knoten im gewöhnlichen Sinne, sondern die ganze Leber erscheint gewissermassen direkt in eine carcinomatöse Masse umgewandelt zu sein, z. B. in der Gegend des Ligamentum suspensorium. Dieses fällt ziemlich stark ab, und von dieser Grenze erscheint nicht mehr scharfe Abgrenzung, sondern die Leber erscheint total umgebildet, nicht in Form eines Knotens, sondern in Form totaler carcinomatöser Metamorphose. An Stelle eines Leberacinus treten ein oder mehrere Krebsacini. So ist der ganze linke Lappen zu Krebs geworden.

Der seröse Überzug der Leber ist getrübt und verdickt. Verwachsungen mit Nachbarorganen haben nicht stattgefunden. Die Oberfläche ist höckerig, und zwischen den Höckern ist die Serosa eingesunken. Die Acini sind durch Bindegewebszüge von einander ge-

trennt und treten etwas über das Niveau der Schnittfläche hervor. Das Gewebe der Acini ist ziemlich locker. Als regressive Metamorphose ist ein Zustand fettiger Entartung eingetreten, ohne jedoch das Gesamtbild sehr zu ändern. Pfortader und Lebervenen scheinen unbeteiligt.

Am ganzen übrigen Körper fand sich nichts, was hiermit direkt in Verbindung steht ausser der krebsigen Infiltration der regionären Lymphdrüsen; so findet sich an der Aorta in der Oberbauchgegend ein grosses Paket geschwollener Drüsen, die sich bis in die Lumbalgegend erstrecken. Ferner finden sich geschwollene Drüsen im Mediastinum anticum, in der Umgebung des Pankreas, in der Supraclaviculargegend.

Mikroskopischer Befund:

Die Zellen des Carcinoms liegen in den Alveolen nebeneinander oder als Zapfen angeordnet; bisweilen liegen sie ganz ungeordnet, oder haben sich durch die Aneinanderlagerung gegenseitig plattgedrückt. Die epitheliale Anordnung am Rande der Alveoli, die einige Untersucher festgestellt haben, konnte nicht erkannt werden. Die Zellen selbst haben meist cylindrischen Bau und sitzen der Wand der Alveolen ziemlich fest auf, sodass sie erst durch wiederholtes Pinseln von ihren Standorten entfernt werden können. Ihr Protoplasma ist etwas granuliert, ihre Membran ziemlich zart; Kern mit Kernkörperchen ist vorhanden. Sie scheinen durchweg kleiner als die Leberzellen zu sein und färben sich auch weniger als diese.

Das Stroma ist ziemlich mächtig. Es ist aus dünneren und dichteren Balken zusammengesetzt, die untereinander zusammenhängen und in einander übergehen. Die dickeren Balken sind feinfaserig und enthalten Kapillaren; gewöhnlich ist in einem Balken ein Gefäss, selten mehr. Die dünneren Züge sind meist gefässlos. Ferner liegen noch innerhalb der Stromazüge Fettkörnchenzellen. Die dicken Balken des Stromas enthalten besonders an den Knotenpunkten Leberzellen mit und ohne Membran, deren Inhalt aus Gallenfarbstoff besteht oder letzterer ist auch allein vorhanden. Auch ist bisweilen Stroma ohne Alveolen in dem Sehfelde des Mikroskopes wahrnehmbar. An diesen Stellen ist das Carcinom entweder in Atrophie übergegangen, oder es ist eine Cirrhose anzunehmen. Die dünnen Züge sind so häufig als die dickeren und meist homogen. Erstere finden sich zwischen den kleineren Alveolen, während zwischen den grösseren das Bindegewebe reichlicher entwickelt ist. Auch liegen in den grösseren Alveolen grössere Zellen und umgekehrt.

In den Balken findet sich kleinzellige Infiltration. Sie dient später mit zur Erzeugung des bindegewebigen Stromas. Dieses ist

zuerst feinfaserig und in seinen einzelnen Zügen breit, bei der Weiterentwickelung des Krebses wird es schmäler und homogen. Daher sind auch die Alveolen anfangs klein und werden nachher grösser. In den grösseren Alveolen sind auch die Zellen grösser; es ist daher das Stadium, wo die Alveolen klein sind, als das des jungen Krebses anzusehen.

Die Alveolen selbst haben runde oder ovale Gestalt. Sie stellen völlig abgeschlossene Räume dar. Manche haben sinuösen Bau oder sind rundlich und mit in die Höhlung vorspringenden Ecken versehen.

Das interacinöse Bindegewebe der Leber ist an den meisten Stellen stark gewuchert. Das das Carcinom umgebende Lebergewebe ist mässig komprimiert. In den Leberzellen sind grosse Fetttropfen und Gallenpigmentkörnchen. In vielen, besonders in der Nähe des Krebses, ist Proliferation der Kerne vorhanden.

Von der Capsula Glissonii ziehen dicke Bindegewebszüge in die Leberacini. Auf dickeren Schnitten ist erkennbar, dass jene Züge im Innern des Acinus Scheidewände bilden, die den Acinus in ein System von Hohlräumen teilen. Diese Hohlräume kommunicieren vielfach mit einander, ziehen nach allen Richtungen und bilden so ein Netzwerk. Besonders in der Mitte der Geschwulst sind diese Hohlräume gross, gegen die Peripherie kleiner und die trennenden Septa dünner. Am Übergange der Geschwulst ins normale Lebergewebe ordnen sich die gegen die Peripherie der Geschwulst hin neugebildeten Zellen in netzartig verlaufenden Zügen an. Diese Reihen schieben sich häufig zwischen die Leberzellen ein. Die krebsige Entartung geht vom Centrum aus und zwar in keilförmiger Gestalt, wobei eine Spitze des Keils gegen das Centrum, die Basis gegen die Peripherie des Acinus gerichtet ist.

Die Krebszellen sind Abkömmlinge der secretorischen Drüsenzellen der Leber selbst, die durch schrankenlose Wucherung zur Carcinombildung führten. Zunächst vermehren sich die Kerne in den Zellen durch Teilung, die Leberzellen selbst vergrössern sich. Dadurch verbreitern sich die Zellenbalken. Die Verbindungen zwischen den strahlenförmigen Leberzellenreihen ziehen sich ein und trennen jene daher von ihren Nachbarn. Nun verschwimmen die Umrisse der vergrösserten Leberzellen, sie verlieren sich ganz, und ein gleichmässiger Protoplasmaklumpen mit einer Anzahl von Kernen entsteht. Die vorhandenen Kerne vermehren sich nun, um die neuen Kerne herum entsteht neues Protoplasma, und es bilden sich neue Grenzlinien. Dann lagern sich die Zellen kreisförmig wie die Epithelien eines Drüsenschlauches um das centrale Lumen.

Die Zellenvermehrung ist atypisch; wo vorher Kapillaren einen

Leberzellenbalken umgaben, ist jetzt ein rundlicher Hohlraum, Alveolus, mit Zellenbalken ausgefüllt.

Während dieser Bildung geht das portale Kapillarsystem zu Grunde, und die leeren Kapillaren ergeben zusammen mit dem sie umgebenden Bindegewebe wiederum Stroma für das Carcinom. Auf diese Weise und, wie oben erwähnt, durch kleinzellige Infiltration entsteht das bindegewebige Gerüst dieses Krebses.

XII. Fall.

Harris: Über die Entwicklung des primären Leberkrebses. 1885. Würzburg.

Einen genauen Bericht von der Entwickelung eines primären Leberkrebses giebt Harris.

Mikroskopischer Befund:

Beinahe das Ganze jedes mikroskopisch untersuchten Präparates bestand aus typischem Scirrhus und nur kleine Spuren von Leberparenchym waren noch unverändert zurückgeblieben.

Am Übergange der Neubildung in relativ gesundes Lebergewebe konnte man die Entwickelung derselben am besten verfolgen, und es konnte durch das Verhalten der Leberzellen zu einem Pigment, welches dieselben enthielten, endgültig bewiesen werden, dass man im vorliegenden Falle mit der Transformation der Leberzellen in solche des Krebses es zu thun hatte. An solchen Stellen des Leberparenchyms, welche die Neubildung unmittelbar umgaben, hatte sich eine beträchtliche Menge von Pigment angesammelt; dieses bestand aus kleinen, mehr oder weniger kugelförmigen Teilchen, welche gewöhnlich in Streifen an der Seite von Blutgefässen entlang liefen.

Dieses Pigment zeigte unter schwacher Vergrösserung eine beinahe schwarze Farbe, während es unter stärkerer Vergrösserung da, wo die Ansammlung der Kügelchen nicht zu dicht war, eine gelblich-braune Farbe hatte. Der Krebs selbst war so zu sagen frei von diesem Pigment, ausser dass hier und da in einem Alveolus ein einzelnes Pigmentkügelchen entdeckt werden konnte, allein dies nur an sehr seltenen und weit auseinanderliegenden Stellen. Die Leberzellen selbst waren von unregelmässiger Form mit körnigem Inhalt, viele enthielten eine beträchtliche Menge gelblich-braunen Pigments; nicht alle Leberzellen waren in dieser Weise pigmentiert, doch waren hier

und dort verschieden grosse Gruppen pigmentierter Zellen zu finden. Diese Pigmentation der Leberzellen schien eine regressive Metamorphose zu sein, eine Degeneration, wie man sie oft am Herzmuskel und dort von fettiger Degeneration begleitet antrifft. In dem vorliegenden Falle war diese Degeneration durch die Funktionsstörung, welche die übrig gebliebenen Leberzellen durch die langsam in sie eindringende Neubildung erlitten, verursacht. Dieses Pigment in den Leberzellen schien die Quelle der vorher erwähnten dunklen Pigmentgruppen zu sein, und die Art und Weise, in welcher sich diese Zellen des Pigments entledigten, ist nicht allein interessant, sondern bringt auch eine befriedigende Bestätigung für die Transformation der Leber- in Krebszellen.

Zarte Bänder von Bindegewebe streckten sich von der völlig entwickelten krebsartigen Neubildung aus, verflochten sich zwischen die pigmentierten Leberzellen, diese in Massen von zwei, drei oder mehr Zellen umgebend und auf diese Weise die Formation einer Krebsalveole andeutend. Zwischen der auf diese Weise praeformierten kleinen Alveole, welche deutlich pigmentierte Leberzellen enthält, und der vollständigen Krebsalveole fand eine allmähliche Veränderung statt.

In der ersten konnte Teilung von Leberzellen beobachtet werden, und während die Anzahl der Zellen in jeder Alveole eine grössere wurde, verringerte sich die Anzahl der pigmentierten Zellen in jeder derselben, bis zuletzt die Alveole Zellen in activem Teilungszustande enthält, allein ohne Spur von Pigment; ferner fand sich, dass die Formveränderung der Zellen der Alveole aus solchen, welche noch normalen Leberzellen gleichen, eine allmähliche war.

Die pigmentierten Leberzellen in der oben beschriebenen primitiven Alveole vervielfältigten sich durch Scheidung und entleerten allmählich ihren Pigmentinhalt durch folgenden Prozess:

Das Pigment sammelte sich an einer oder mehreren Stellen der Zelle an, dann schieden sich die pigmentierten Teile von den nicht pigmentierten, und aus den letzteren entstanden schliesslich die Krebszellen. Gewöhnlich befreite die erste Teilung noch nicht das Zellenprotoplasma von allem Pigmente, und so hatte sich derselbe Prozess, bis dies geschehen war, mehrmals zu wiederholen.

Die relative Grösse der Zellteile, in denen sich das Pigment ansammelte, zu der ursprünglichen Grösse der Pigmentzellen variierte; in einigen Fällen trennte sich ein kleines Stück ab, den grössten Teil der Zelle pigmentiert zurücklassend; in anderen Fällen sammelte sich das Pigment an beiden Enden an, während der dazwischen liegende Teil pigmentlos zurückblieb, dann wurde es absorbiert und durch die kleinen Blutgefässe abgeführt. Dies erklärte die Ansamm-

lung von Pigment um die etwas grösseren Blutgefässe. Kleine Massen von Pigment konnten stellenweise deutlich im Innern kleiner Gefässe gesehen werden, aber auch in den Leberzellen hatte es, wenn in grösseren Massen angesammelt, dasselbe dunkle Aussehen. Die Notwendigkeit eines solchen Aussehens lag einfach in der engen Aneinanderlagerung der Teilchen.

In einigen Fällen schienen diese Pigmentmassen nicht absorbiert zu sein, sondern waren in den Alveolen zurückgeblieben, was das Vorhandensein der vorher erwähnten isolierten, stellenweise in der völlig entwickelten Neubildung noch sichtbaren Kügelchen erklärt. Die allmähliche Ausbildung des Bindegewebes von der Neubildung aus zwischen die Leberzellen, diese umgehend und sie in kleine Gruppen formierend, war in sich selbst ein genügender Hinweis auf den wahrscheinlichen Ursprung des Krebses in diesem Falle, und diese Wahrscheinlichkeit wurde durch das sonderbare Verhalten des Pigments beinahe zur Gewissheit.

Die Gallengänge zeigten, soweit es festgestellt werden konnte, nichts Abnormes; es war auch keine Proliferation derselben vorhanden, so dass diese Quelle der krebsartigen Entwickelung ausgeschlossen werden kann.

Fernerhin war in den interacinösen Teilen der Leber in geringer Entfernung von der Neubildung keine ausnahmsweise Menge von Bindegewebe vorhanden, so dass man es nicht mit einer cirrhotischen Leber zu thun hatten, in der sich später Krebs entwickelt hatte.

Der primäre Sitz der Affektion in der Leber wurde durch die Sektion des Falls durch Herrn Prof. Rindfleisch konstatiert.

XIII. Fall.

Philipp: Fälle von primärem Carcinom der Leber und der Gallenblase mit Abscessbildung. Dissertatio inauguralis. Greifswald 1888.

Einen ebenfalls ausführlichen makroskopischen und mikroskopischen Bericht von primärem Leberkrebs liefert Philipp.

Mann von 40 J.

Makroskopischer Befund:

Die Leber ist 26 cm breit, 15 cm lang und an der dicksten Stelle 9 cm hoch. Die Gestalt im allgemeinen regelmässig bis auf eine an der Vorderfläche unter dem Lig. suspensorium befindliche kugelige Hervortreibung, welche 3 cm über das übrige Niveau her-

vorragt und eine grau-weisse Farbe und derbe Konsistenz besitzt. Über die Vorderfläche der Leber verläuft nahe der Mitte von oben nach unten eine seichte Furche, und kleinere Einziehungen finden sich auch noch an anderen Stellen. Die Oberfläche ist grobhöckerig und zum grössten Teile glänzend, die Hautfarbe schmutzig grau und nur einzelne kleine zusammenfliessende und ein wenig hervorragende, hyperplastische Inseln zeigen eine hellere grau-gelbe Farbe und derbere Konsistenz, während das Lebergewebe selbst sich weniger derb anfühlt. An der hinteren Fläche der Leber ragt ein taubeneigrosser Tumor in die Vena portarum hinein und hat an einer Stelle bereits die Wand derselben durchbrochen, sodass dort gelbliche Gewebsfetzen ins Lumen des Gefässes hineinragen.

Auf dem über die Vorderfläche der Leber von rechts nach links geführten Schnitte sieht man zunächst das eigentliche Lebergewebe von brauner Farbe über die Schnittfläche hervortreten und durch hellere Gewebszüge in unregelmässige kleinere Felder getrennt. Im übrigen wird ein grosser Teil des Lebergewebes verdrängt durch die gleich zu beschreibenden fremden Gewebsformationen.

Der oben erwähnten Hervorragung unter dem Ligamentum suspensorium entspricht auf dem Durchschnitt ein von einer besonderen Kapsel umgebener Herd, in welchem sich wiederum kleinere markieren, die von weiss-gelblicher Farbe sind und zwischen denen hier und da kleinere 3 cm lange dunkelgrüne Inseln eingestreut sind.

Die Konsistenz der ganzen Stelle ist weich. Von diesem grössten Tumor getrennt liegen noch andere fast runde, von denen der eine 6 cm hoch und 5 cm breit bis zur Oberfläche hinreicht, der andere 3 cm hoch und 4 cm breit inmitten ikterischen Lebergewebes liegt. Beide sind von gelber Farbe, glasigem Aussehen und derberer Konsistenz als der eben beschriebene. Ausserdem sieht man noch kleinere erbsengrosse Knötchen in grösserer Zahl über die Oberfläche hervorquellen; sie sind zum Teil mit einander zusammengeflossen, haben eine gelb-weisse Farbe, und da sie dicht an der Oberfläche liegen, so imponieren sie bei der Betrachtung als die über das übrige Niveau hervorragenden Inseln. Die in die Vena portarum hineinragende Geschwulst ist 7 cm breit und $3^1/_2$ cm hoch, von gelber Farbe und weicher, fast zerfliessender Konsistenz; sie ist scharf gegen die Umgebung abgegrenzt; in ihrer Nähe befinden sich noch zwei kleinere, walnussgrosse Herde, auf welche im übrigen dieselbe Beschreibung zutrifft; einen wesentlich anderen Eindruck jedoch machen erbsengrosse, konfluierende Stellen von weisser Farbe und derber Konsistenz, die nach dem scharfen Rande der rechten Seite zu liegen.

An der Gallenblase nichts Pathologisches.

Mikroskopischer Befund:

Von dem in die Pfortader vorspringenden Knoten werden frische Partikel in Wasser zerzupft. Man sieht dann, dass diese Masse aus lauter Zellen besteht, die bei schwacher Vergrösserung wie ein Haufen zerzupfter Leberzellen, z. T. aber auch erheblich grösser und kleiner sind. Sie enthalten einen oder mehrere runde Kerne mit deutlichen Kernkörperchen und sind teils diffus gelb gefärbt, teils enthalten sie gelbe Schollen. Bei Behandlung mit Alkohol verschwindet die gelbe Farbe der ersteren, während die gelben Schollen ihre Farbe behalten.

Von dem auf der Vorderfläche vorspringenden grössten Knoten werden Schnitte angefertigt, und man bemerkt in diesen zahlreiche platte, farblose Epithelien, die in länglichen Alveolen eingelagert sind.

Die kleinen konfluierenden und über die Oberfläche etwas hervorragenden weiss-gelben Herde bestehen aus einem feinkörnigen Krebsgewebe, das kaum etwas erhaltenes Stroma aufweist, übrigens aber dieselben ikterischen Zellformationen enthält wie der Pfortaderknoten, nur sind diese Zellen durch Fettmetamorphose total verändert.

Der inmitten des ikterischen Leberparenchyms gelegene walnussgrosse und stark in die Schnittfläche vorspringende Knoten ist ringsum von einer zarten Bindegewebsschicht umgeben und im Innern von ungleicher Konsistenz, da weichere, intensiv gelbe Stellen mit etwas derberen grauen Abschnitten abwechseln. Die Untersuchung frischer Schnitte in Wasser ergiebt, dass auch hier wirkliches Krebsgewebe vorliegt, welches an den weichen Stellen überwiegend aus den grossen platten, stark granulierten, ein- und mehrkernigen Zellen besteht, welche in dem Pfortaderknoten gefunden wurden. Auch hier enthält die Mehrzahl der Zellen den gelben diffusen, einzelne scholligen gelben Farbstoff. Beim Auspinseln lässt sich auch an den weichen Stellen ein zartes bindegewebiges Stroma erkennen, dessen spindelförmige und sternförmige Elemente vielfach in vorgeschrittener Fettmetamorphose begriffen sind. An den derberen Stellen überwiegt das bindegewebige Stroma; allein auch hier ist bereits deutlich die Fettmetamorphose wahrzunehmen.

In diesem Knoten ist offenbar die Übergangsstelle zwischen den derberen, mehr grauen und den ganz weichen gelben Stellen gegeben, und alle diese mit blossem Auge so verschieden aussehenden Stellen haben sich durch mikroskopische Untersuchung doch sämtlich als krebsige Veränderungen erwiesen, deren verschiedenes Aussehen nur durch sekundäre regressive Prozesse bedingt ist.

Da nun an den übrigen Organen keinerlei krebsige Verände-

rungen vorhanden sind, so liegt ein Fall von primärem Krebs des Leberparenchyms vor, der aus platten Epithelzellen besteht.

XIV. Fall.

Rohwedder: Der primäre Leberkrebs und sein Verhältnis zur Lebereirrhose. Dissertatio inauguralis. Kiel 1888.

Hieran schliesse ich eine Beobachtung von Rohwedder.

Mann von 56 J.

Makroskopischer Befund:

Leber ziemlich gross, sehr derb, auf der Oberfläche teils fein-, teils grobkörnig. An der Oberfläche des linken Lappens hebt sich in grosser Ausdehnung, aber unregelmässig begrenzt, die höckerige Beschaffenheit weit stärker hervor und ist zugleich intensiv gelblich-weiss und rötlich gesprenkelt. Am vorderen Rande werden die blassen, gelblich-weissen Stellen grösser. Auf dem Durchschnitt ist die Leber teils dunkelbraun, etwas körnig, teils diffus gelblich gefärbt, zum Teil quellen aus zahlreichen Lücken — Gefässen — gelbe oder trübgrauliche oder rote Massen hervor. Stellenweise finden sich kleinere und grössere markartige Knoten in's Gewebe eingesetzt.

Gallenblase sehr stark ausgedehnt, enthält sehr reichliche dunkelgrüne Galle; ihre Schleimhaut grösstenteils glatt, an einzelnen Stellen etwas blasser und an der Unterlage festgeheftet durch anscheinend von aussen eingedrungene, in der Submucosa liegende Krebsknötchen.

Arteria hepatica weit, stark mit Blut gefüllt; Vena portarum weit, grösstenteils mit einem weichen teils dunkelgrau-roten, teils weisslich gefüllten Thrombus erfüllt.

Mikroskopischer Befund:

Das grösste Interesse verdienen in unseren Präparaten die Krebsknoten, die sich durch ihren bräunlichen Farbenton schon bei schwacher Vergrösserung deutlich von dem Lebergewebe und der Bindegewebswucherung abheben. Sie sind teilweise von dem Lebergewebe völlig isoliert; ihre Umgrenzung besteht dann meist aus altem indurirtem Bindegewebe, teilweise stehen sie an einer Stelle ihrer Peripherie mit demselben im Zusammenhang.

Die von der Drüsensubstanz durch derbe Faserung abgegrenzten Knötchen zeigen bezüglich ihrer Grösse und Gestalt bedeutende Verschiedenheiten. Neben solchen von mikroskopischer Kleinheit finden sich andere von Stecknadelknopf- bis Hanfkorngrösse. Sie sind entweder durch derbe Bindegewebsfasern in mehrere Alveolen geschieden oder, was entschieden häufiger der Fall ist, ohne weitere Fächerung; die Gestalt derselben ist rund, eckig, oval oder auch mehr in die Länge gezogen.

Die in den Alveolen liegenden zelligen Elemente sind gross, bedeutend grösser als normale Leberzellen, ihr Protoplasma eigentümlich gequollen, hell glänzend, ganz matt granuliert, ihr Kern mehr oder weniger von Karmin rötlich gefärbt. Sie sind entweder einzeln oder zu zweien oder dreien von einer hellgelb gefärbten, zarten, bisweilen noch kleine Kerne enthaltenden Bindegewebskapsel umzogen; bisweilen hat es den Anschein, als ob zwischen dieser einschliessenden Hülle und der Zelle ein schmaler Raum leer geblieben ist. Neben solchen Hohlräumen mit zelligem Inhalt sieht man häufig in grösserer Zahl sonst ihnen ganz gleich gebaute Bildungen liegen, aus denen dieser Inhalt herausgefallen ist, deren Wandungen durch zarte Bindegewebsstränge mit ihnen und untereinander verbunden sind.

Die Form der Zellen zeigt die grössten Verschiedenheiten, man findet sie bald rundlich, bald spindelförmig, bald polygonal.

Die Krebsknoten, die an einer Stelle ihrer Peripherie mit dem Lebergewebe noch in Zusammenhang stehen, zeigen zum angrenzenden Bindegewebe ein sehr interessantes Verhalten. Während dasselbe an den freien Flächen stets in einem fortgeschrittenen Stadium sich befindet, zeigt sich in dem Winkel, dessen Schenkel von dem Leberparenchym und dem Krebsknötchen gebildet sind, eine massenhafte Ansammlung von Rundzellen. Mit grosser Regelmässigkeit lässt sich dann auch verfolgen, wie von diesem Heerlager aus kleine Vorposten ausgeschickt werden, um sich zwischen die einzelnen Elemente der Leberzellenreihen einzudrängen. Diejenigen, die so aus ihrem natürlichen Verbande losgelöst sind, haben im grossen und ganzen ihre frühere Anordnung beibehalten, unterscheiden sich aber von den übrigen Leberzellen schon dadurch, dass ihre Färbung eine hellere geworden und dass ihre Grenzen undeutlich und verwischt sind. Die Acini, denen diese Zellen angehörten, erhalten durch diesen Vorgang ein Aussehen, als ob sie von einem kariösen Prozess angefressen wären; vereinzelt sieht man neben diesen Elementen grosse Zellen von der doppelten bis dreifachen Grösse der normalen Leberzellen liegen, in deren Mitte sich eine grosse Zahl, 10—12, dunkelroter Kerne befindet. Ihr dunkelgelb gefärbtes, deutlich granuliertes Protoplasma ist zu einem schmalen Saum an die Peripherie der Zellen

herangedrängt. Ferner sind sie von demselben Bindegewebsring umzogen, der schon oben beschrieben ist.

Um diese grossen Zellen herum sieht man in durchaus unregelmässiger Anordnung eine grosse Zahl kleinerer liegen, deren relativ umfangreicher Kern von einem schmalen Saum matt granulierten, leicht gelblich tingierten Protoplasmamasse umgeben ist. Die Form dieser Zellen ist sehr verschieden, rund und eckig; an Grösse kommen sie kaum den Leberzellen gleich. Ihr Nucleus übertrifft die Bindegewebskerne an Grösse meist um das Doppelte. Während letztere rund oder spindelförmig sind, haben erstere eine weniger regelmässige, eckige, zuweilen biskuitförmige Gestalt und sind deshalb sehr leicht von ihnen zu unterscheiden. Da diese Zellen sehr viel dichter bei einander liegen als die einzelnen Elemente in den oben beschriebenen Knötchen, gelingt es erst einer schärferen Beobachtung, die sie durchziehenden Bindegewebsmassen aufzufinden. Es macht den Eindruck, als ob diese Netze noch den Charakter eines jüngeren Gewebes tragen; sie erscheinen schmäler und enthalten freie Kerne, darunter auch spindelförmige, in reichlicher Zahl. Je mehr man sich von dieser Bildungsstätte der Krebszellen nach der gegenüberliegenden Peripherie des Knötchens entfernte, um so mehr nehmen dieselben an Umfang zu. Der Zuwachs betrifft jedoch lediglich das Protoplasma, das dabei zugleich eine hellere Färbung annimmt. Die Zellkerne bleiben an Grösse unverändert, ihre Tinktion beginnt allmählich etwas abzublassen.

Das Lebergewebe, das nicht durch festen Einschluss in induriertes Bindegewebe zu fast völligem Schwund gebracht ist, zeigt, soweit es nicht direkt Geschwulstknötchen begrenzt, innerhalb seiner Kapsel häufig noch eine gute Entwickelung.

Man findet nicht selten Acini sogar deutlich hypertrophisch, die einzelnen Zellen, die in zwei- bis dreifacher Reihe in einem Balken neben einander liegen, oft fast um das Doppelte vergrössert. Ihr verhältnismässig grosser Kern liegt in einer tief gelb gefärbten, grob granulierten Protoplasmamasse; häufig sind in demselben grössere Fetttröpfchen sichtbar, die dann im Zellleibe den weitesten Raum für sich in Anspruch nahmen.

Einen wesentlich anderen Befund liefert das Lebergewebe in der direkten Umgebung der Krebsknötchen. Die Zellbalken, vielfach in koncentrischen Schnitten um dieselben herum gelagert, sind deutlich verschmälert, der Quere nach häufig nur aus einer schmalen, geschrumpften spindelförmigen Zelle bestehend; das Protoplasma derselben tief gelb gefärbt und körnig, ihr Kern ohne Kernkörperchen. Wo zwei oder mehr Knötchen nahe zusammenliegen und Lebergewebe zwischen sich fassen, wo dasselbe also gewissermassen von

mehreren Seiten zusammengedrückt wird, ist die Atrophie häufig noch stärker ausgesprochen.

Die Pfortader, aus deren Hauptstamm sich ein aus massenhaften gebräunten Krebszellen bestehender Thrombus herausdrücken liess, zeigt auch in ihren feineren interlobulären Ästen eine Anhäufung von wohlgeformten Zellenelementen, die mit den beschriebenen Krebszellen gänzlich übereinstimmen, oder von bröckeligen Massen, denen man ihre frühere Krebsstruktur noch ansehen kann. Wo dieselben den Gefässzweig vollkommen ausfüllen, stehen sie mit seiner Wand in festem Zusammenhang; das Lumen des Rohres ist dann häufig varikös ausgebuchtet, das Endothel meist verloren gegangen. Wo dagegen die Krebszellen dem Gefäss nur locker eingelagert sind, ist das Endothel erhalten geblieben. Nur im letzteren Fall ist zwischen den Zellen unregelmässig angeordnete Injektionsmasse anzutreffen, welche von der Vena portarum in einen Teil der Leber injiciert worden war. In sehr vielen der Gefässlumina ist neben der Geschwulstmasse ein Haufe intensiv gelb gefärbter, wohl erhaltener roter Blutkörperchen liegen geblieben.

Die Verbindungszweige zwischen den Venae interlobulares und den Venae centrales zeigen in ihrem Verhalten zur Injektion interessante Verschiedenheiten. Nur in einer keinen Zahl von Acinis ist es gelungen, dieselben bis zu ihrer centralen Mündung zu füllen; sie sind dann über die Norm weit und nehmen meist einen etwas geschlängelten Verlauf, zwei Besonderheiten, die in der durch interstitielle Wucherung bedingten Blutanstauung ihren Grund haben.

Man hat es in dem Falle stets mit wenig veränderten Leberläppchen zu thun. Andere und zwar nicht allein diejenigen, die am meisten durch die Induration zusammengeschrumpft sind, diese jedoch regelmässig, haben gar keinen Farbstoff in sich aufgenommen. Dies verschiedene Verhalten findet seine Erklärung einmal in den ungünstigen Verhältnissen, unter denen die Injektion vorgenommen wurde — bei schon angeschnittener Leber — dann aber auch darin, dass die interlobulären Pfortaderäste teilweise thrombosiert sind, ein Moment, das für eine Anzahl von Acinis überhaupt die Möglichkeit einer Aufnahme der Injektionsmasse ausschliesst. Der Umstand jedoch, dass die am meisten geschrumpften Leberfelder nie eine Spur derselben, selbst nicht an ihrer äusseren Peripherie erkennen lassen, beweist, dass jene Gefässe in grosser Zahl zu Grunde gegangen sind.

Die Arteria und Venae hepaticae zeigen kein besonders auffälliges Verhalten; namentlich sind Krebszellen in ihnen nicht nachzuweisen. Die interlobulären grösseren Gallengänge haben ein gut entwickeltes, vielleicht etwas hypertrophisches Epithel; ihr Lumen ist stellenweise varikös ausgebuchtet, doch auch ohne Krebselemente.

Dass der Krebs in der Leber seinen primären Sitz hat, erklärt sich einmal daraus, dass in keinem anderen Organ krebsige Metamorphose gefunden wurde, ferner daraus, dass man eine direkte Umbildung der Leberzellen in Krebszellen wahrnehmen kann. Dieser Vorgang ist kurz folgender:

Durch das kleinzellige Infiltrat der Cirrhose werden die Leberzellen einzeln oder in kleinen Gruppen aus ihrem Acinus herausgelöst. Ihre Konturen werden undeutlich. Die Kerne beginnen sich zu teilen und sammeln sich in grösserer Zahl in Riesenzellen an, deren Protoplasma etwas aufgehellt, und die an Grösse die Leberzellen um das Doppelte bis Dreifache übertreffen. Schliesslich zerfallen dieselben, das Protoplasma gruppiert sich um die Kerne herum zu neuen, sehr viel kleineren Zellen, die, in atypischer Weise angeordnet, als die jungen, voll entwickelten Krebselemente zu betrachten sind. Die zahlreichen Bindegewebszellen wandeln sich in feine Bindegewebszüge um und umgeben die Carcinomzellen entweder einzeln oder in kleiner Zahl mit einer zarten, festen Hülle. Die Lücken, die auf den ersten Anblick als Gefässe imponieren, sind wohl Hohlräume ohne solchen krebsigen Inhalt, da ihre Wandungen, was bei Gefässen nie der Fall ist, durch zarte Stränge netzförmig mit den Umhüllungen der Nachbarzellen verbunden sind.

XV. Fall.

Jaster: Über primäres Leberearcinom. Dissertatio inauguralis. Würzburg 1889.

Mit früheren Beobachtungen teilweise sehr übereinstimmend ist diejenige von Jaster.

Mann von 75 J.

Makroskopischer Befund:

Die Leber zeigt ausgedehnte Verwachsungen mit dem Zwerchfelle. Die gesamte Oberfläche der Leber bietet eine unebene, höckerige Beschaffenheit dar. Fünf solcher Höcker präsentieren sich als über walnussgrosse, kegelförmige Erhebungen, während viele kleinere fühlbar, andere auch sichtbar sich von der Oberfläche abheben. Die Oberfläche der Höcker ist glatt. Nirgends sind centrale Einsenkungen, wie sie vielen Krebsknoten zukommen, zu bemerken. Ebenso ist die getrübte Serosa der Leber im ganzen glatt anzufühlen mit Ausnahme der Verwachsungen mit dem Zwerchfelle.

Das Organ erscheint stark vergrössert. Die Vergrösserung verteilt sich fast gleichmässig auf den rechten und linken Lappen. In der Breite misst die Leber 28 cm, in der Mitte 22 cm und ihre grösste Dicke beträgt 13 cm. Nach den Rändern zu fällt sie fast steil ab, so dass die Flächen in mehr oder weniger rechtwinkeligen Knoten zusammenstossen; die Konsistenz ist resistenter als die des normalen Lebergewebes. Das Organ fühlt sich fest und derb an. Die Farbe der Leberoberfläche wechselt zwischen orange, gelb- und braun-rot. Letztere Farben besitzen besonders die grösseren Höcker, während die kleineren Knoten beide Farben zeigen. An anderen Stellen wieder ist orange die Grundfarbe, welche von zahlreichen, anastomisierenden, braun-rot gefärbten Balken durchzogen ist, so gleichsam Felder darstellend.

Bei einem Durchschnitte der Breite nach zeigt sich das ganze Organ von zahlreichen, mehr oder weniger grossen Knoten durchsetzt. Von diesen ist die grösste Anzahl, besonders die grösseren Knoten, von einem mehr fleischfarbenen Aussehen und härterer Beschaffenheit; andere dagegen haben wieder ein mehr weissliches Aussehen, und noch andere sind in völliger Verfettung begriffen. Am Hilus der Leber findet sich die grösste Verbreitung der Knoten, sowohl was ihre Anzahl als auch ihre Grösse betrifft. Ja, es scheinen hier die einzelnen Knoten unter einander zu konfluieren. Aus den meisten Knoten quillt auf der Schnittfläche ein reichlicher Krebssaft hervor, während die Schnittfläche anderer wieder ganz trocken ist.

Neben diesen zahlreichen Knoten nun findet sich erhaltenes Leberparenchym. Dasselbe ist von gelblicher Färbung; die Konturen der Acini treten infolge einer Fettinfiltration zweiten Grades deutlich hervor.

Mikroskopischer Befund:

In allen Knoten findet sich ein alveoläres Netzwerk von Bindegewebe, welches von grösseren Bindegewebszügen nach allen Richtungen ausgehend schmale, meist längliche, zuweilen auch runde Hohlräume einschliesst, die mit epitheloiden Zellen angefüllt sind, deren protoplasmatischer Hof die verschiedenste Grösse und die verschiedenartigsten Formen zeigt. Von der platten Form bis zur Cylinderform sind alle Abstufungen vorhanden. Auch die Grösse der Kerne ist überall variabel; doch kann man sie nicht nur in Bezug auf Grösse, sondern auch auf Form mit Leberzellenkernen vergleichen. Stellenweise findet man lagunenartig erweiterte Bluträume, zwischen welchen schollige und körnige, pigmenthaltige Massen, oft sternförmig angeordnet, vorgefunden werden, Massen, welche zu Grunde gegangenen Leberzellen entsprechen dürften.

Im Innern der Knoten findet sich in der Gegend des Centrums derselben meist körniger Zerfall der dieselben bildenden Zellenmassen, während in ihrer Umgebung Bindegewebswucherung vorhanden ist, zwischen derem Produkte auch kleine und grössere Ansammlungen von Blutserum vorkommen.

Die erwähnten Knoten sind durchaus nicht als cirkumscripte Gebilde anzusprechen. Mikroskopisch finden sich überall in ihrer Umgebung zerstreut, oft ganz isoliert auftretende Alveolenbildungen, Alveolen, deren Lumen mit Zellen wie die oben erwähnten ausgefüllt ist. Zu erwähnen ist ferner noch das Vorkommen von drüsenschlauchartig angeordneten Zellenmassen in fast allen Teilen der Präparate.

XVI. Fall.

Hansemann: Über den primären Krebs der Leber. Berliner klinische Wochenschrift 1890.

Neben einer ausführlichen Zusammenstellung der Litteratur teilt Hansemann einen Fall eigener Beobachtung mit.

Frau von 25 J.

Makroskopischer Befund:

In keinem Organ ausser der Leber Geschwulstbildung. Die Leber wiegt 5700 gr. Auf der äusseren Fläche ragen zahlreiche Geschwülste hervor von miliarer bis über Faustgrösse. Die grösste Geschwulst befindet sich in der Gegend des Lobus quadratus. Die Tumoren sind z. T. fast kugelrund oder ovoid mit glatter Oberfläche, andere auch mehr höckrig von unregelmässiger Gestalt. Kein Knoten zeigt eine Delle oder nabelförmige Einziehung, wie das bei Krebsen gewöhnlich der Fall ist. Die Konsistenz der verschiedenen Tumoren ist sehr verschieden, doch kann man allgemein sagen, dass die Konsistenz mit der Grösse der Tumoren abnimmt.

Der grösste Knoten am Lobus quadratus war so weich, dass der Inhalt sich beim Aufschneiden als breiige Masse entleerte.

Auch die Farbe ist sehr verschieden, einige sind weiss-grau, andere mehr grau-braun mit allen Übergängen vom Braun durch Oliv bis zum reinen Grün. Auf dem Durchschnitte zeigen besonders die grünen Knoten eine glänzend sammetartige Beschaffenheit, während viele Knoten auf dem Durchschnitte mehr granuliert erscheinen.

Das Lebergewebe verhält sich schon makroskopisch in der verschiedensten Weise. An einigen Stellen ist eine deutliche Atrophie mit brauner Färbung eingetreten, während an andern Stellen deutlich ikterische Färbung vorhanden ist und wieder andere eine sehr starke Bindegewebswucherung erkennen lassen.

Mikroskopischer Befund:

Bei genauer mikroskopischer Untersuchung zeigte sich einmal Krebsgewebe, das andere Mal Adenomgewebe, das dritte Mal gewuchertes Lebergewebe, so dass hier drei Tumoren nebeneinander vorkamen.

H. rechnet diesen Fall zu den primären Carcinomen der Leber und ist der Ansicht, dass die knotige Hyperplasie ein Vorstadium des Adenoms und das Adenom ein Vorstadium des Krebses sei.

XVII. Fall.

Tollemer: Cancer primitif du foie avec cirrhose. Bull. de la Soc. anat. Schmidt's Jahrbücher 1892.

Einen kurzen Bericht finde ich über einen Fall eines französischen Autors in Schmidt's Jahrbüchern.

Leberzellenkrebs von Art und Anordnung der Drüsenzellen, nur unregelmässig mit Cirrhose; in diesem Falle kein Ikterus, weil die Leberlymphdrüsen krebsig infiltriert waren; übrigens eine Bestätigung der von Frey gefundenen Thatsache, dass bei Unterbindung der Gallengänge mit gleichzeitiger Unterbindung des Ductus thoracicus der Ikterus ausbleibt.

XVIII. Fall.

Bongartz: Der primäre Leberkrebs. Dissertatio inauguralis. Freiburg i. Br. 1892.

Ein am hiesigen pathologischen Institute zur Beobachtung gekommener Fall möge ebenfalls hier Platz finden.

Frau.

Makroskopischer Befund:

Die Leber ist ziemlich gross. Unterhalb derselben an derjenigen Stelle, die der Gallenblase entspricht, etwa 5 cm weit über den freien Rand der Leber ragt ein Tumor vor, der sich fest anfühlt und mit seiner Umgebung, namentlich mit dem anliegenden Colon transversum fest verwachsen ist. Nach Herausnahme bemerkt man, dass er der Gallenblase angehört und nichts anderes darstellt als die stark erweiterte und mit facettierten braunen Gallensteinen dicht angefüllte Gallenblase. Nach Entfernung dieser Steine erkennt man weiterhin, dass die Wand der Gallenblase selbst verdünnt ist, sonst aber keine Veränderungen, insbesondere keine Infiltration zeigt. Die innere Oberfläche der Gallenblase ist glatt. Nachdem in der Verlängerung der Gallenblase ein Schnitt durch die Leber geführt ist, sieht man, dass sich gerade an der Stelle, wo die Gallenblase an die Leber angrenzt, innerhalb des Leberparenchyms ein Tumor befindet, welcher im Höhendurchmesser und im Breitendurchmesser 4 cm misst. Derselbe hat eine markweisse Farbe, an einzelnen Stellen zeigt er aber auch eine durch Gallenfarbstoff bewirkte gelbliche Färbung. Der Tumor ragt über die Leberoberfläche nur ganz wenig vor und zeigt hier einige kleine Einziehungen, jedoch keinen deutlichen Krebsnabel. Weitere Durchschnitte durch das Organ ergeben, dass dieser Knoten der einzige ist, der sich in der Leber befindet. Die Pfortaderäste sind fast alle ziemlich stark ausgedehnt und enthalten zum Teil flüssiges dunkles Blut, zum Teil auch Krebsmassen. Hinter der Leber, zwischen dieser und der Niere, befindet sich eine frische Blutung, welche den oberen Teil der Niere noch umgreift. Sonst nirgends carcinomatöse Veränderungen.

Mikroskopischer Befund:

Der Tumor besteht in allen seinen Teilen aus einem ziemlich reichlichen, grobfaserigen Bindegewebe, in welches in spärlicher Menge spindelförmige Kerne eingelagert erscheinen. In diesem Bindegewebe finden sich Nester von epithelialen Zellen, die eine meist kubische Gestalt zeigen, in ihrer Grösse und in dem Verhalten ihres Protoplasmas mit den Leberzellen Ähnlichkeit haben, sich von diesen aber dadurch unterscheiden, dass sie eine stärkere und intensivere Kernfärbung aufweisen.

Diese Zellen sind z. T. in kleinen rundlichen oder ovalen Nestern angeordnet, z. T. zeigen sie mehr eine Anordnung in Form eines länglichen Streifens oder Balkens. An manchen Stellen zeigen innerhalb eines und desselben Krebsnestes die Zellen nicht alle dasselbe tinc-

torielle Verhalten, es sind vielmehr einzelne Zellen intensiver, andere dagegen blasser gefärbt, so dass sie hierdurch den Leberzellen ähnlich werden. Ausser den so beschaffenen Carcinomnestern sieht man dann im Gewebe noch zerstreute Blutungen und die Gefässe, die sich im interstitiellen Gewebe befinden, erscheinen stark erweitert und prall mit roten Blutkörperchen gefüllt. Die Leberzellen selbst sind an den Grenzen gegen den Tumor hin auffallend blass gefärbt, z. T. nehmen sie kaum noch Kernfärbung an. Ein direkter Übergang der Leberzellen in Krebszellen lässt sich nicht mehr nachweisen. Verfasser hält sich aber für berechtigt, anzunehmen, dass jene oben erwähnten blasser gefärbten Zellen nichts anderes als ein Übergangsstadium von Leber- in Krebszellen darstellen.

XIX. Fall.

Collinet: Histologischer Befund eines primären Lebercarcinoms. Centralblatt für pathalogische Anatomie 1893.

Ein kurzer aber klarer Befund, welcher gleichsam ein Résumé mancher vorher mitgeteilter darstellt, ist derjenige Collinets.

Mikroskopischer Befund:

Die Neubildung hatte ihren Ausgang von den Leberzellen genommen, es fand sich teils einfache Hyperplasie der Leberzellen, teils Neigung zur Adenombildung, teils Carcinom, daneben reichliches Stroma (Cirrhose). Collinet sieht in den vorliegenden Bildern verschiedene Phasen desselben anatomischen Prozesses. Die Cirrhose fand im vorliegenden Falle durch krebsige Thrombose der Portaäste, teils durch Gallenstauung ihre Erklärung.

XX. Fall.

Nölke: Ein Fall von primärem Leberkrebs. Dissertatio inauguralis. Kiel 1894.

Schliesslich liegt mir noch eine Abhandlung über primären Leberkrebs vor von Nölke, welche teils mit oben angeführten, teils mit meiner Beobachtung Analogieen zeigt.

Frau von 56 J.

Makroskopischer Befund:

Leber ist sehr gross, durch eine breite Schnürfurche der rechte Lappen nach unten bis unter die Darmbeinschaufel verlängert. Die Leber misst von oben nach unten 24 cm, von links nach rechts 24 cm, grösster Dickendurchmesser 8 cm. Die Oberfläche teils dunkelgrau-rot, uneben feinhöckerig, teils von sehr zahlreichen bis kleinkirschgrossen Höckern überragt. Auf dem Durchschnitt ist das Lebergewebe sehr fest, sehnig zu schneiden, derb anzufühlen, doch ziemlich glatt, grau-rot, durchsetzt von zahlreichen rundlichen, teils grau-weisslichen, teils grau-rötlichen, teils trüb-gelben Herden. In dem nach unten gedrängten Abschnitte des rechten Lappens sind diese trüben, gelben Herde teils rundlich, teils ganz unregelmässig, z. T. sehr lang hingezogen. Die Gallenblase ist weit, den Leberrand überragend.

Die übrigen Organe sind frei von Geschwulstbildung.

Mikroskopischer Befund:

Durch mehr oder weniger derbe Bindegewebszüge von dem umgebenden Lebergewebe abgegrenzt — bis auf einige später zu besprechende Ausnahmen — enthalten die Knötchen in ihrem Innern ein bindegewebiges Stroma von alveolärer Anordnung. Die Alveolen sind erfüllt von ganz unregelmässig angeordneten Haufen epithelialer Zellen von verschiedener Form und Grösse, im allgemeinen den Leberzellen ähnlich. Die meisten derselben sind grösser als letztere, zeigen im Gegensatz zu dem von Gallenpigment gelblich gefärbten Protoplasma derselben ein ganz helles Aussehen. Sie erscheinen dabei gequollen, so dass ihre Umrisse meist undeutlich sind. Von dem matt gefärbten Protoplasma heben sich die im Vergleich zu den Leberzellenkernen sehr grossen, blass-rötlich gefärbten Kerne mit scharfer Umgrenzung ab. Die Form derselben ist meist rundlich, ihre Zahl oft vermehrt.

Die Form der Alveolen ist auf den Flächenschnitten sehr mannigfaltig, wir finden sie bald rundlich, bald oval, bald länglich, schmal, nur wenige Zellreihen enthaltend. Von ihrer bindegewebigen Umgrenzung aus ziehen sich oft noch feine Fasern zwischen die Zellhaufen. Das Lebergewebe zeigt sich besonders in der Umgebung der grösseren Knoten und zwischen solchen von den wuchernden Krebsmassen verdrängt. Die radiäre Anordnung der Leberzellenbalken in den Acinis ist verloren gegangen, die Zellreihen sind teilweise concentrisch um die Knoten gelagert, die einzelnen Reihen dicht aneinander gedrängt. Die Zellen selbst sind an solchen Stellen

platt, beinahe spindelförmig. Erst in weiterer Entfernung von dem Krebsgewebe nehmen sie ihr normales Aussehen wieder an.

Indessen nicht alle Teile der Neubildung lassen diese scharfe Abgrenzung gegen das Lebergewebe erkennen; vielmehr finden sich in verschiedenen der Präparate Stellen, an denen man einen Übergang durchaus nicht komprimierten und atrophierten Lebergewebes in ein Gewebe beobachten kann, welches sich in keiner Beziehung mehr von dem der beschriebenen fertigen Krebsknoten unterscheidet. Es sind dieses die Stellen, an denen man die Entwickelung des Carcinoms in diesem Falle verfolgen kann; sie beweisen damit gleichzeitig die schon durch den Sektionsbefund sicher gestellte primäre Natur dieser Neubildung. Die nähere Beschreibung dieses sehr interessanten Vorgangs verschiebe ich bis zum Schluss des mikroskopischen Befundes.

Es findet sich dann ferner in allen Präparaten, auch in denjenigen welche von der Geschwulstbildung völlig frei sind, eine erhebliche Bindegewebswucherung. Die Kapsel der Leber ist stark verdickt, in Begleitung der Pfortaderäste erstrecken sich breite Züge sehr derber Fasern mit spärlichen, länglichen Kernen. Schmälere Streifen dringen von hier aus in die Zwischenräume der Leberacini hinein und umgrenzen auf solche Weise kapselartig bald einzelne, bald Gruppen von solchen. An vielen Stellen hat sich die Wucherung vom Rande der Leberläppchen auch zwischen die Zellenreihen fortgesetzt und dadurch verschieden grosse Abschnitte der Läppchen aus dem Zusammenhange herausgedrängt. An anderen Stellen sehen wir diesen Vorgang eben erst angedeutet; es ziehen feine Streifen frischeren Bindegewebes, kenntlich durch Anhäufung zahlreicher kleiner, lebhaft rot gefärbter Kerne, von der Peripherie des Acinus quer durch die Zellreihen hindurch. Es führt diese Wucherung schliesslich zur Abschnürung ganz unregelmässiger Reihen und Gruppen von Leberzellen, die überall zerstreut innerhalb der Bindegewebsmassen liegen. In einzelnen Teilen der Präparate hat sich die Bindegewebswucherung innerhalb der Acini derartig ausgebreitet, dass die Leberzellen einzeln oder in kleinen Gruppen in einem Maschenwerk von breiten Bindegewebszügen gelagert sind.

Die Zellen des Leberparenchyms zeigen in diesen Teilen ein sehr wechselndes Verhalten. In den in ihrer Form noch erhaltenen Leberläppchen und auch in den grösseren abgeschnürten Teilen derselben findet man die Zellen meist regelmässig angeordnet mit tief gelb gefärbtem Protoplasma und wohlerhaltenen, dunkelrot gefärbten, rundlichen Kernen, dabei häufig von auffallender Grösse. Eine Ausnahme machen nur die in der unmittelbaren Umgebung des Krebsgewebes liegenden Acini. Im Gegensatze dazu sind die von dem indurierten

Bindegewebe fest eingeschlossenen Zellen klein, meist schmal, länglich ausgezogen, ihr Protoplasma stark körnig granuliert, ihre Kerne klein, weniger lebhaft gefärbt als bei den normalen Zellen. Innerhalb des interacinösen Bindegewebes finden wir weiter eine grosse Anzahl neugebildeter Gallengänge, schmale Kanälchen mit engem Lumen, bald als lange gerade Schläuche, bald vielfach gewunden und verästelt verlaufend. Ausgekleidet sind sie von einem einfachen hohen Cylinderepithel, dessen Zellen sich von den Leberzellen meist deutlich unterscheiden. Viel kleiner als letztere, besitzen sie ein schwach gelblich gefärbtes Protoplasma mit verhältnismässig grossem Kerne. Ein Zusammenhang dieser stets von Bindegewebe eingeschlossenen Schläuche mit den Krebsknoten ist nirgends zu beobachten.

Die Übergangsstellen von Leber- in Krebsgewebe erscheinen folgendermassen: Es handelt sich dabei einmal um Teile der Neubildung, welche in ihrer Hauptmasse ganz den fertigen Krebsknötchen gleichen. Es finden sich dieselben Nester epithelialer Zellen in einem alveolaren bindegewebigen Stroma, umgeben von einer derberen bindegewebigen Kapsel. Nur an einer Stelle ihrer Peripherie lassen sie diese scharfe Abgrenzung gegen das Lebergewebe vermissen. Es zeigt sich hier eine Lücke in der Umgrenzung der Knötchen; die Zellen, welche meist noch das Aussehen der Krebszellen haben, sind teilweise noch nicht in Alveolen eingeschlossen, sondern in unregelmässigen Haufen zusammengelagert. An anderen Stellen findet sich überhaupt noch keine eigentliche Knötchenbildung, sondern nur wenige, mit Krebszellen angefüllte alveoläre Hohlräume inmitten eines grösseren Abschnittes noch ziemlich gut erhaltenen Lebergewebes. Nirgends sind diese Bildungen von letzterem scharf abgegrenzt, sondern eine breitere Schicht mannigfach veränderter Zellen vermittelt, wie auch bei den eben erwähnten, fast völlig ausgebildeten Knötchen, einen ganz allmählichen Übergang zwischen den beiden Geweben.

An der Übergangsstelle von Lebergewebe in Geschwulstgewebe sind die Zellen zunächst noch von normaler Grösse, ihr Protoplasma zeigt die gewöhnliche gallige Färbung, die Kerne sind einfach ohne auffällige Veränderungen. An einzelnen Stellen sind die Zellbalken durch dazwischen wucherndes Bindegewebe weiter auseinander gedrängt. Weiterhin gegen die Neubildung durchbricht diese Wucherung auch die Zellbalken und schliesst einzelne kurze Reihen von Zellen ab. Einzelne der letzteren zeigen dabei eine eigentümliche Veränderung. Sie sind auffallend gross, gequollen; ihr Protoplasma nimmt eine hellere Färbung an. Die Kerne sind meist von der doppelten bis dreifachen Grösse der normalen Leberzellenkerne, von rundlicher, bläschenförmiger Gestalt. Im weiteren liegen dann diese im ganzen noch den Leberzellen gleichenden Zellen dicht aneinander

gedrängt zu grösseren, unregelmässigen Haufen, umgeben von feinen Bindegewebsfasern. Ihr Protoplasma hellt sich mehr und mehr auf; in manchen Zellen scheinen doppelte Kerne vorhanden zu sein, kleiner als die eben erwähnten, doch beträchtlich grösser als die Leberzellenkerne, in andern sieht man Reste abgelaufener Kernteilungen. Schliesslich treten Zellenkomplexe auf, die sich von den benachbarten ausgebildeten Krebsalveolen nach Form und Färbung der Zellen kaum mehr unterscheiden.

Es sind die Befunde an diesen Stellen wohl nicht anders zu deuten, als dass hier eine direkte Umwandlung der Leberzellen in Krebszellen stattfindet.

XXI. Fall.

Skorna: Ein Fall von Carcinom hepatis idiopathicum. Dissertatio inauguralis. Berlin 1895.

Hieran knüpfe ich noch eine kurze Notiz von Skorna, welche über die Art der Ausbreitung primärer Leberkrebse Auskunft zu geben geeignet ist.

Mann von 58 J.

Makroskopischer Befund:

Die Leber ist gross, derb; auf der Oberfläche finden sich zahlreiche nablige Geschwulstknoten in allen Grössen; sie variieren von der Grösse eines Tuberkels bis zu der eines Handtellers.

Die Leber ist auf der Schnittfläche von vielen Geschwulstmassen durchsetzt, die sich meist als rundliche Partieen darbieten. Die Massen konfluieren teilweise; sie sind von sowohl weisslicher, grauer als auch gelblicher Färbung. Besonders ausgedehnt und derb ist eine Partie in der Mitte der Leber unterhalb des Ligamentum suspensorium.

Frei von Krebs zeigen sich die Gallengänge und die Pfortaderäste. Bronchialdrüsen und Colon zeigen unzweifelhaft metastatische Krebsknoten.

Nach der Zusammenstellung der Litteratur über primäre Leberkrebse gehe ich nun zur Besprechung des mir vorliegenden Falles über.

Das Präparat stammt von einer 52jährigen Frau R., welche bis dahin stets gesund gewesen war und 13 Kinder geboren hatte. Die ersten krankhaften Erscheinungen traten im Frühjahr 1894 auf in Form unangenehmer, schmerzhafter Empfindungen in der Lebergegend. Ende April bestanden Erscheinungen eines kleinen pleuritischen Exsudates auf der rechten Seite. Die Leber war vergrössert und etwas höckerig. Die Lebervergrösserung nahm sehr schnell zu, und mit dem Wachstum der Leber entwickelten sich Beschwerden, welche durch die Verdrängung des Magens und Darmes bedingt waren.

Ikterus war nur in geringem Maasse aufgetreten. Der Tod erfolgte Ende Mai.

Aus dem Sektionsbefunde hebe ich nur den Befund der Leber hervor; die übrigen Organe boten keine besonderen Veränderungen.

Die Leber ist auf das Dreifache vergrössert; sie ragt mit ihrem unteren Rande bis in die Beckenhöhle hinein und bedeckt mit ihrem linken Lappen einen Teil der Milz. Das Organ ist auf seiner Oberfläche mit mehreren weissen Knoten bedeckt, einige zeigen in der Mitte eine Einziehung. Die Konsistenz des Organs ist fest.

Auf dem Durchschnitte zeigt sich ebenfalls eine ganz enorme Anzahl von markig weissen Knoten, von denen die kleinsten mit blossem Auge eben noch sichtbar sind, während die grössten im allgemeinen Kirschkerngrösse nicht übersteigen. Nur an einzelnen Stellen ist eine beginnende Konfluenz dieser Knoten zu grösseren zu bemerken. Das zwischen den Knoten liegende Gewebe zeigt eine ziemlich starke Ausdehnung der Centralvenen und eine gelblich-grünliche Färbung der Peripherie der Acini. Die Gallenblase ist frei. Im Magen finden sich keine besonderen Veränderungen.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden hauptsächlich Stücke aus der Leber gewählt, die in der Nachbarschaft mittelgrosser Knötchen gelegen waren und selbst noch kleine Knötchen enthielten, die eben noch mit blossem Auge zu erkennen waren.

Die mikroskopische Untersuchung giebt folgenden Befund:

Ausser den schon für das blosse Auge erkennbaren Carcinomknötchen finden sich durch das ganze Präparat zerstreut auch noch ganz kleine Knötchen, die bei schwacher Vergrösserung nur die Hälfte oder ein Drittel des Gesichtsfeldes, manchmal sogar noch weniger einnehmen.

Hier lässt sich fast jedesmal am Rande der kleinen Neubildung ihre Genese genau verfolgen. Der eine oder andere Leberzellenbalken zeigt eine deutliche Wucherung seiner Kerne, welche dabei an Zahl zunehmen. Die einzelnen Kerne werden grösser, so dass sie doppelt, manchmal auch dreifach so gross sind wie die Kerne in den normalen Leberzellenbalken. Ausserdem färben sich die Kerne mit Hämatoxylin dunkler und zeigen vielfach eine etwas unregelmässige Umgrenzung. Das Protoplasma der so umgewandelten Zellen färbt sich mit Eosin etwas blasser wie die Leberzellen, welche einen mehr braun-

roten Farbenton bei der Eosinfärbung angenommen haben.

Vielfach finden sich Stellen im Präparat, wo erst ein oder zwei solcher Carcinomstränge zur Entwicklung gekommen sind. Hier ist noch keine Spur von Stromawucherung vorhanden. Diese tritt erst auf, wenn die Neubildung sich so vergrössert hat, dass 3 oder 4 Carcinomstränge vorhanden sind. Das Stroma ist von vornherein an manchen Stellen kernarm und zeigt zwischen den kurzspindeligen Kernen eine ziemlich grobfaserige, reichliche Grundsubstanz.

Wenn die Carcinomknötchen so gross geworden sind, dass sie bei schwacher Vergrösserung ein ganzes Gesichtsfeld oder etwas mehr einnehmen, so kommt es häufig vor, dass zwischen ganz atypischen soliden Epithelsträngen die eine oder andere schlauchförmige Bildung vorkommt derart, dass das Epithel ringförmig einen kleinen rundlichen Hohlraum umschliesst.

Die Form der Epithelzellen ist in beiden Fällen dieselbe; sowohl in den atypischen Strängen wie in den drüsenähnlichen Formationen ist das Epithel fast durchweg von kubischer Form; eine Änderung in der Anordnung der Leberzellenbalken in der Umgebung des Carcinoms, wie sie von manchen früheren Autoren gefunden worden ist, ist nicht nachzuweisen.

Die peripheren Partieen der Krebsknötchen lassen vielfach ein Hereinwuchern der Krebszapfen in die Kapillaren und ein Weiterwuchern innerhalb derselben erkennen.

In der weiteren Umgebung der Knötchen sind die Kapillaren in mässigem Grade erweitert, die Leberzellen stellenweise von grossen Fetttropfen infiltriert.

Die Gallengänge sind frei von jeder Veränderung.

Eine deutliche regressive Metamorphose konnte in keinem der Knötchen nachgewiesen worden. Diese Erscheinung erklärt sich wohl daraus, dass die Krebs-

entwickelung in den mikroskopischen Präparaten der zur Verfügung stehenden Stücke durchweg in den Anfangsstadien oder doch auf junger Entwickelungsstufe angetroffen wurde, denn selbst die grössten der in den Präparaten sichtbaren Knötchen nahmen bei schwacher Vergrösserung höchstens $1^1/_2 - 2$ Gesichtsfelder ein. Das Stroma ist in diesen Knötchen zwar reichlich, aber kernarm.

Der vorliegende Fall verdient vor allen Dingen Interesse, weil es mit einer seltenen Sicherheit gelingt, an den verschiedensten Stellen den Ausgangspunkt des Carcinoms nachzuweisen.

Die Leberzellen selbst verwandeln sich unmittelbar in Carcinomzellen, indem einmal der Kern sich erheblich vergrössert und ein ganz anderes Tinktionsvermögen annimmt. Diese Formveränderung ist zweifellos der Ausdruck einer Teilung, denn man sieht gleichzeitig, dass sich die Zellen an der betreffenden Stelle vermehren. Hier und da gelang es sogar nachzuweisen, dass ein Leberzellenbälkchen, indem es die eben erwähnte Umwandlung seiner Zellkerne erfuhr, sich dichotomisch am Ende teilte. Hand in Hand mit dieser Kernvergrösserung und Kernvermehrung geht eine Vergrösserung des Protoplasmas der Zelle und eine Änderung in ihrem tinktoriellen Verhalten gegenüber dem Eosin.

Zu ähnlichen Resultaten wie ich selbst sind auch schon andere Autoren gekommen, wenn auch selten das Untersuchungsobjekt so günstige Verhältnisse bot, dass die Genese des Carcinoms mit derartiger Sicherheit verfolgt werden konnte.

So beschreibt z. B. Fetzer (pag. 13) eine Vergrösserung der Leberzellenbalken an der Grenze der

Neubildung. Er fand hier die Leberzellen zu doppelten Reihen gewuchert.

Auch Perls leitet das Carcinom aus den Leberzellen ab. Dieselben werden unter Vergrösserung ihres Kerns und Aufhellung des stets stark körnig getrübten Protoplasmas zu Zellen der Neubildung. Gerade diese Veränderung des Protoplasmas, welche Perls beschreibt, stimmt genau überein mit dem, was ich selbst gesehen habe.

Wulff fand in seinem I. Fall (pag. 21) die Leberzellen am Rande vermehrt und vergrössert, dann gingen sie direkt in die Geschwulstmasse über. In seinem II. Fall (pag. 25) sah er zunächst die Leberzellenbalken sich in adenomartige Schläuche verwandeln, aus denen dann das Carcinom hervorging.

Denselben Befund von der vorläufigen Bildung schlauchförmiger Formationen beschreibt Weigert.

Jungmann fand, dass zunächst in einer cirrhotischen Leber Adenombildungen entstanden und dass diese sich dann in Carcinom umwandelten.

Meyer bezeichnet die Carcinomzellen als Abkömmlinge der secernierenden Leberzellen selbst.

Harris sah eine direkte Transformation der pigmentierten Leberzellen in Krebszellen.

Rohwedder erhob denselben Befund.

Hansemann beschreibt zunächst eine Wucherung des Lebergewebes, einen Übergang dieser gewucherten Leberzellen in Adenomgewebe und einen weiteren Übergang des Adenomgewebes in Carcinom.

Einen direkten Übergang der Leberzellen in Krebszellen beschreiben dann auch Collinet und Nölke.

Es ergiebt sich also, dass in der grössten Mehrzahl der Fälle ein ähnlicher Befund erhoben worden ist, wie ich ihn von meinem Falle beschrieben habe.

Naunyn teilt einen wenigstens teilweise anders lautenden Befund mit. Dieser Autor fand nämlich die Gallengangsepithelien als Ausgangspunkt des Krebses, daneben aber auch einen direkten Übergang von Lebergewebe in Carcinom. Der Fall ist aber insofern nicht ganz eindeutig, als hier auch Knoten in der Gallenblase vorhanden waren.

Malthe konnte in seinem Falle den Ausgangspunkt mit Sicherheit nicht bestimmen.

Auch Jaster äussert sich unbestimmt, doch lässt seine Beschreibung ebenfalls einen direkten Übergang der Leberzellen in Carcinom denken.

Schliesslich ist auch Bongartz nicht zu einem bestimmten Resultat in dieser Beziehung gekommen.

Bedenkt man aber, dass zur Bestimmung des Ausgangspunktes immerhin auch eine günstige Beschaffenheit des Untersuchungsobjektes notwendig ist, so kann ich unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Litteraturanlagen und meiner Angaben behaupten, dass der primäre Leberkrebs fast ausnahmslos von den Leberzellen seinen Ausgang nimmt.

Eine zweite Frage bei den primären Leberkrebsen ist die nach der Form ihres Auftretens.

Wagner beschreibt viele kleine Knötchen. Naunyn sah zahlreiche walnuss- bis stecknadelknopfgrosse Knoten. Fetzer beschreibt zahlreiche linsen- bis kirschkerngrosse Knoten; auf dem Durchschnitt sah die Leber cirrhotisch aus. Perls sah ebenfalls zahlreiche rundliche Knötchen. In dem ersten Falle von Wulff fanden sich ausser einer grossen Geschwulstmasse, in welcher fast der ganze rechte Leberlappen aufgegangen war, auch noch zahlreiche kleinste Knötchen. Im Gegensatz hierzu beschreibt er in seinem zweiten Falle einen einzigen

grossen Tumor im linken Leberlappen. Weigert sah zahlreiche kleine und einen faustgrossen Knoten. Malthe fand in einer cirrhotischen Leber eine infiltrierende weissgraue Masse. Schneider konstatiert eine hühnereigrosse Geschwulst, in deren Umgebung zahlreiche kleine Knötchen lagen. Ganz ähnlich lauten die Befunde von Jungmann und Meyer, während Philipp nur grössere Tumoren sah. Rohwedder und Jaster fanden ebenfalls cirrhotische Veränderungen neben dem Carcinom. Hansemann beschreibt miliare bis faustgrosse Geschwülste, Bongartz einen einzigen faustgrossen Knoten, Nölke und Skorna dagegen wieder zahlreiche kleinere Knötchen.

Diese kurze Übersicht beweist, dass in der grossen Mehrzahl der Fälle das primäre Lebercarcinom in Form zahlreicher Knötchen und Knoten auftritt, die anscheinend zu gleicher Zeit an den verschiedensten Stellen der Leber entstehen.

Mein eigener Fall illustriert von neuem diese Form des Auftretens.

Isolierte grössere Knoten, wie es z. B. Bongartz beschreibt, sind sehr selten, meist zeigen sich in der Umgebung kleinere Knoten, und alle Angaben der Litteratur sprechen dafür, dass derartige grössere Knoten aus dicht aneinander gelagerten konfluierenden kleineren hervorgegangen sind. Cirrhotische Veränderungen der Leber sind im allgemeinen ebenfalls selten. Wenn man von der eigentümlichen Form von Lebercirrhose mit Adenombildung absieht, die in neuerer Zeit wieder Siegenbeek van Heukelom beschrieben hat und die eine Krankheitsart sui generis bilden dürfte, so kann man cirrhotische Veränderungen der Leber bei Carcinom wohl als einen sekundären und im ganzen seltenen Vorgang ansehen. Die von Hanot und Gilbert gegebene Einteilung des

primären Leberkrebses in eine Form mit wenigen grossen Knoten, in eine Form mit vielen kleinen Knoten und in eine cirrhotische Form ist also gerechtfertigt, man muss aber dabei im Auge behalten, dass die typische Form des Leberkrebses immer diejenige in vielen kleinen Knoten ist, und dass die beiden anderen Formen sich wohl sekundär aus dieser entwickeln.

Zum Schlusse dieser Arbeit möchte ich noch besonders hervorheben, dass der mir zur Untersuchung vorliegende Fall ein ganz geeignetes Objekt bietet, um Stellung zu nehmen gegenüber der neuerdings von Ribbert aufgestellten Theorie über die Histogenese des Carcinoms im allgemeinen. Bekanntlich hat dieser Autor die Behauptung aufgestellt und an einigen Präparaten zu erweisen gesucht, dass bei der Carcinomentwickelung der primäre Vorgang in einer Wucherung des Bindegewebes zu suchen sei, und dass die Epithelwucherung nicht nur sekundär eintrete, sondern eine direkte Folge der Bindegewebswucherung sei. Nach Ribbert muss, damit eine Krebsbildung zu stande kommen kann, das Bindegewebe Epithelhaufen abschnüren, wodurch diese dann angeregt werden, zu wuchern. Nun findet man zwar häufig, dass aus solchem versprengten Epithel sich ein Krebs entwickelt, wie die Carcinombildung auf Lupusnarben des Gesichtes oder Ulcusnarben des Darmes beweisen, andererseits aber ist dieser Prozess keine notwendige Folge der Epithelabschnürung durch das Bindegewebe, und endlich ist eine Krebsentwickelung auch möglich ohne eine gleichzeitige oder vorhergehende Bildung von Bindegewebe. Diese letztere Thatsache illustrieren die Stellen meiner Präparate, wo erst ein oder zwei Stränge von Carcinomzellen entwickelt sind. Hier ist eine Stromaentwickelung durchaus nicht vorhanden; diese tritt viel-

mehr erst ein, wenn die Masse der Carcinomzellen eine etwas grössere geworden ist. Es ist daher nötig, einen anderen Grund anzunehmen, durch den die Epithelzellen angeregt werden, in atypischer Weise zu wuchern und das Gebilde hervorzubringen, welches man als Krebs bezeichnet. Diesen Grund näher zu definieren, ist allerdings der pathologisch-anatomischen Forschung bis jetzt noch nicht gelungen.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, meinen hochverehrten Lehrern, Herrn Geh. Hofrat Prof. Dr. Ziegler für die gütige Anregung zu der vorliegenden Arbeit, sowie Herrn Prof. Dr. von Kahlden für seine liebenswürdige Unterstützung bei derselben meinen herzlichsten Dank auszusprechen.